П-1 54

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

ИМЕНИ И·М·СЕЧЕНОВА

(Лаб 309

THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY OF THE USSR



ТОМ XXIV

ВЫП. 1—2

НАРКОМЗДРАВ СССР · БИОМЕДГИЗ
МОСКВА · 1938

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 XXIV. ВЫП. 1—2

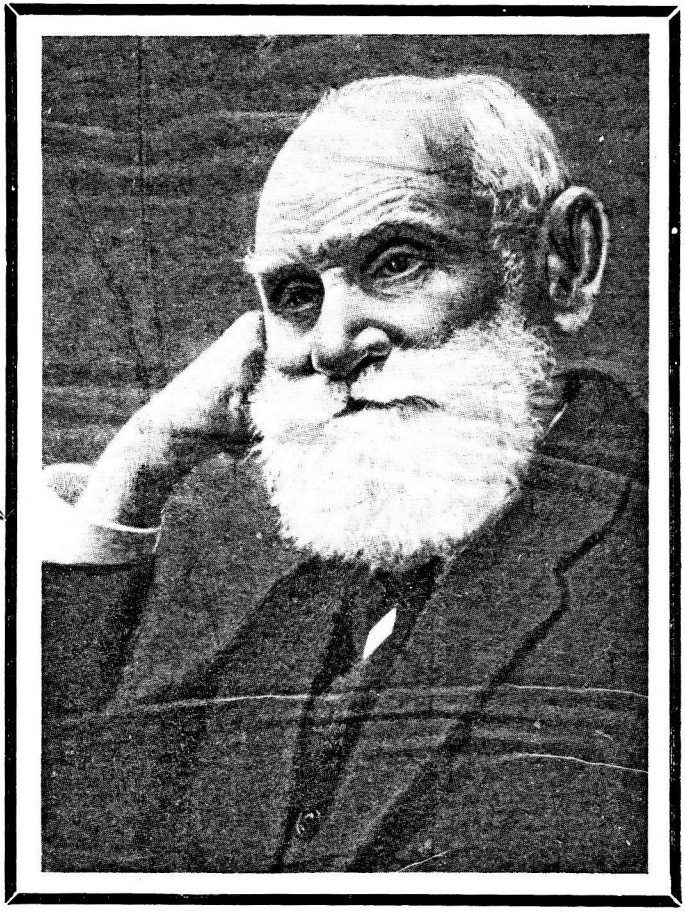
Инв. 1048

Ин-т Эволюцион. Физиологии
БИБЛИОТЕКА
им. И.М. Сеченова АН СССР

НАРОДНЫЙ КОМИССАРИАТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БИОЛОГИЧЕСКОЕ И МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МОСКВА — 1938

Настоящий выпуск
«ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА СССР»
посвящается памяти
ИВАНА ПЕТРОВИЧА ПАВЛОВА



ИВАН ПЕТРОВИЧ ПАВЛОВ

THE SPREAD OF ACTIVITY IN THE CEREBRAL CORTEX

E. D. Adrian

Cambridge, England

The greatest advances recently in the physiology of the central nervous system have come from investigations of reflex action. Sherrington's work on the spinal reflexes has given a detailed picture of the unit reactions out of which the simpler kinds of behaviour are built up. Pavlov by his conception of the conditioned reflexes has shown that even the behaviour which we call intelligent may be reduced to such terms. This conception and the methods it involves are worthy of the leader whose great achievements we now commemorate; original, courageous and direct, they have inspired what is almost a new branch of biology.

In experiments on reflexes, conditioned or unconditioned, the results can usually be stated without reference to the detailed structure of the nervous system; in fact the same conclusions might have been drawn if nerve cells had never been discovered and the brain were enclosed in a box which could never be opened. Yet in the end behaviour must be dealt with in terms of nerve cells and networks. We must learn more about the reactions which are possible in these structures. For the conditioned reflexes, in particular, we must learn more about the nervous mechanisms of the cerebral cortex.

The following account represents an attempt to study the cortical mechanism by a method familiar in electro-physiology but seldom used in work on the central nervous system. It consists in stimulating the surface of the brain with repeated shocks from an induction coil and recording the electric changes at different distances from the stimulated point. These changes are due partly to the stimulating current itself and partly to the action potentials set up in the neurones of the cortex; with modern amplifiers and oscillographs, however, it is possible to distinguish the two components even in the region very close to the stimulating electrodes. The experiments have been made on rabbits, cats and monkeys, anaesthetised with Dial. As a rule, the cortical responses from three pairs of electrodes were recorded simultaneously, for without such records it was impossible to make an accurate map of the potential gradients.

The electric responses produced by stimulation are divisible into two distinct types, which may be named «superficial» and «deep». The superficial response is obtained even in the deepest anaesthesia and is produced by a relatively weak stimulus. At each shock the neighbourhood of the st mulated point develops a negative potential to points further away on the cortical surface. The potential change lasts about 0.01 sec. and shows no tendency to alter with repeated stimulation. By analysing the potential gradients it can be shown that this type of response is due to the activity of the superficial elements in the cortex which are directly affected by the stimulus. There is no spread of the activity to other neurones and consequently the rate of stimulation and the depth of anaesthesia make little difference to the result.

The deep response is the more interesting, since it represents the activity, not of isolated units, but of the system of interconnected neurones in the deeper layers of the cortex. It is not obtained if the circulation is poor or the anaesthesia very deep; stronger stimuli are needed than for the superficial response, and they must succeed one another at frequencies of ten a second or more. The deep response then develops after a variable time and becomes greater and greater as the stimulation is continued.

The deep response is most probably due to the activity of cells which are a few mm below the surface but have inactive apical dendrites extending to the surface. This may be inferred from the fact that the surface becomes electrically positive instead of negative to distant regions. In the motor area (in monkeys) the response is certainly due to the activity of the large pyramidal cells, for the appearance of the positive potential change in the cortex is very closely correlated with the appearance of muscular contractions.

The progressive increase in the deep response with repeated stimulation is due to an increase in the number of neurones in action. But the potential change does not develop at the same moment in all of them: instead, at each stimulus a wave of potential change travels outwards at a finite velocity from the stimulated point. The velocity is usually in the neighborhood of 20—30 centimeter per sec.; but in the early stages the wave travels faster than this and after repeated stimulation it may travel as slowly as 10 centimeter per sec. In the rabbit's cortex, where there are no sulci to distort it, each wave spreads out in a circle from the stimulated point. The response becomes larger and larger because each wave spreads a little further than its predecessor.

The outward spread of the potential is evidently due to an activity transmitted from neurone to neurone in the deeper layers of the cortex. The gradual increase in the distance covered is due to the need for a summation of excitation before one neurone can excite another. *A* cannot make *B* active until it has itself been active several times in rapid succession, and in the same way *B* must be active several times before it can affect *C*. Thus, the wave spreads in all directions through chains of neurones which become gradually longer and longer as more and more are linked together by the effects of summation. Once established the linkages persist for a short time after the stimulation has ceased: how long they last depends mainly on the degree of anaesthesia, but a persistence for 10—30 sec. is not uncommon.

In the rabbit's cortex it is not unusual for the linkages to be developed in this way until at each stimulus the wave spreads out in a circle to a distance of 5—8 mm from the origin. In the cat and monkey the distances are rarely as great, and the conduction is less regular. The spread is limited either by the onset of a rapid decline in activity, presumably a fatigue effect, or by the excitability rising so much that waves develop spontaneously at various points and interfere with those set up by the stimulus. The rise of excitabillity at the stimulated point is most probably the cause of the after-discharge which follows the period of stimulation (if fatigue has not begun). This is a succession of waves starting from the stimulated point and travelling for the same distance and at the same rate as those which were set up during the period of stimulation. But the after-discharge, like the response to stimulation, tends to produce a further increase in excitability in the area covered by the activity. This is checked, ultimately, by fatigue, but there is usually a stage in which the waves occur in groups, starting from new foci which shift to and fro over the cortex. If such an after-discharge takes place in the motor area there is a clonic movement of the limb corresponding to each group of waves in the cortex.

These experiments demonstrate that in the rabbit's cortex temporary connections can be established between the neurones, enabling waves of

activity to be transmitted in any direction; and they demonstrate the way in which these connections can be made, namely by a summation of excitations between adjacent neurones. It is true that the connections have a life which is rarely greater than a minute and is more often a matter of seconds. It is true, also, that the connections which are established by electric stimulation are not in any way selective but promote conduction in all directions. No doubt it should be possible by stimulating at several points instead of at one to establish conducting regions of varied outline, even to form a long and narrow pathway; but the conditions are already so artificial that it is scarcely worth while to explore all the possibilities which they offer.

The connections formed in the cortex by electrical stimulation can have very little resemblance to those which must be formed during the process of conditioning. A superficial resemblance might be claimed on the ground that by the summation of excitations it should be possible to establish a link between a point *A* and a point *C* by activating the system *B*—*C* (*B* being a point midway between *A* and *C*) and then making *A* active as well. This should give a freely conducting pathway from *A* to *B* and so to *C*. But such a process cannot explain even the simplest conditioned reflex formation, where it is essential that the conditioned stimulus (*A*) should preced the unconditioned (*B*) if it is to evoke *C*. The most that can be claimed is that the process by which activity can spread from neurone to neurone in the anaesthetised cortex is not likely to be absent when the cortex is in its normal, unanaesthetised state. Indeed we should expect that connections would be established more easily and would last longer when established. And the spread of activity by summation, though it cannot explain learning, may well be one factor in the process and probably one of some importance.

For a satisfactory account of the neural mechanism of the conditioned reflex we must wait until we have a clearer understanding of the states produced by rewards and punishment or by the anticipation of rewards or punishment. These states seem to produce the «drive» or interest needed to make the cortex exercise its characteristic powers of learning and problem solving. The electric changes in the human brain may furnish a clue to the puzzle, but not until some method has been found by which the effects of the skull can be minimised and the cerebral action potentials recorded without loss of the finer details.

It is of course conceivable that the mechanism of the conditioned reflex is something which cannot be formulated in terms of neurones, synapses and impulses, even if we can add the changes which might be produced by emotional tension. The main function of the cerebral cortex is to synthesise the behaviour of the organism, and the better it carries out this function the more difficult it will be to analyse the process. For the present, however, if any analysis is to be attempted the cortex must be considered as an affair of neurones and synapses, and it is of interest to find out how these react to electrical stimulation since it may give some idea of the way in which they can react normally. It has been pointed out that the results have some bearing on a subject in which Prof. Pavlov was deeply interested, namely the formation of temporary connections in the brain. For this reason, although their bearing on the subject may be remote, I trust that they may be accepted as a tribute, however unworthy, to the memory of a great scientist.

Summary

In the present state of knowledge the cerebral cortex must be considered as a mechanism of nerve cells, synapses and networks. One method of studying this mechanism is to stimulate the cortex electrically and to record

the action potentials which appear at different distances from the stimulated point. Weak stimuli may give a series of responses limited to this point, but with repeated stimuli of moderate strength the responses occur in the deeper layers and at each stimulus a wave of activity spreads outwards, each wave travelling a little further than the wave before. The gradual increase in the distance covered by successive waves is brought about by a summation of excitations at the neurone junctions. In the rabbit's cortex (anaesthetised) it is possible by repeated stimulation to produce waves spreading 8 mm from the origin. There is often an after-discharge of similar waves. If the cortex is not exhausted by the activity the temporary connections established between the neurones may persist for as long as one minute after the stimulation has ceased. It is pointed out that the formation of pathways through the cortex by the summation of excitations is not enough to explain the mechanism of conditioned reflex formation. In spite of this the process must be an important factor in the normal working of the cortical mechanism.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПО КОРЕ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

E. D. Adrian

Cambridge, England

Наиболее значительные достижения последнего времени в области физиологии центральной нервной системы были получены в результате исследования рефлекторной деятельности. Исследования спинномозговых рефлексов, произведенные Sherrington, сделали возможным получение точного представления о тех элементарных реакциях, из которых состоит поведение в его наипростейших формах; И. П. Павлов, который ввел понятие условного рефлекса, показал, что даже те формы поведения, которые мы обозначаем как разумное поведение, могут быть истолкованы при помощи этого понятия. Введение в науку понятия об условном рефлексе и разработанный метод исследования являются большой заслугой великого учителя, памяти которого посвящен настоящий сборник; оригинальные, смелые и прямые концепции И. П. Павлова легли в основу новой отрасли науки о жизни.

В результате исследования рефлексов как условных, так и безусловных получаются данные, которые могут быть обобщены, без того чтобы возникла необходимость специально ссылаться на тончайшее строение нервной системы; и на самом деле все сделанные в результате этих исследований заключения могли бы быть сформулированы и при том условии, если бы существование нервных клеток не было известным фактом и если бы мозг был заключен в такую коробку, которая никогда не могла бы быть открытой. Однако при изучении проблемы поведения нам следует стремиться трактовать данные с точки зрения деятельности нервных клеток и сплетений; мы должны стремиться к получению более исчерпывающих сведений о реактивных способностях этих образований; и, в частности, поскольку речь идет об условных рефлексах, мы должны стремиться к расширению наших знаний относительно нервных механизмов, имеющихся в коре больших полушарий головного мозга.

В настоящем сообщении изложены результаты попытки изучения кортикальных механизмов при помощи метода, который нашел широкое распространение в электрофизиологии, но редко применяется при изучении центральной нервной системы. Этот способ заключается в раздражении поверхности головного мозга повторными индукционными ударами и в регистрации электрических изменений в пунктах мозговой коры, располо-

женных на различном расстоянии от места раздражения. Упомянутые изменения являются частично результатом примененного электрического тока как такового и частично—результатом возникновения токов действия в кортикальных нейронах; необходимо, однако, отметить, что при помощи современных усилителей и осциллографов возможно различить оба эти компонента даже в том случае, когда речь идет о пунктах коры, расположенных очень близко от раздражающих электродов. Опыты производились на кроликах, кошках и обезьянах, анестезированных при помощи диала. Как правило, кортикальные токи регистрировались одновременно от трех пар электродов, так как без этого было бы невозможно составить точную картину изменений потенциалов.

Электрические ответы, возникающие в результате раздражения, могут быть разделены на две обособленные группы, которые были нами обозначены как «поверхностная» и «глубокая». Поверхностная реакция наступает даже при очень глубоком наркозе и может быть вызвана сравнительно слабым индукционным раздражителем. При каждом индукционном ударе в точках, граничащих с раздражаемым пунктом, возникает отрицательный потенциал по отношению к точкам, лежащим на бо́льшем расстоянии от раздражаемого пункта. Изменение потенциала держится около 0,01 сек.; оно не обнаруживает тенденции к изменениям под влиянием повторного раздражения. Путем анализа градиентов потенциала можно доказать, что этот тип реакции является результатом деятельности тех поверхностных кортикальных элементов, на которые распространяется прямое воздействие индукционного раздражения. В этом случае не наблюдается распространения деятельности на другие нейроны, и в соответствии с этим частота раздражения и глубина наркоза оказывают лишь незначительное влияние.

Глубокая реакция представляет значительно больший интерес, ибо она является проявлением деятельности не одиночных нервных элементов, а целой системы связанных друг с другом нейронов, расположенных в более глубоких слоях мозговой коры. В случае скудного кровообращения или очень глубокого наркоза эта реакция не обнаруживается; для ее получения необходимо применять более сильные раздражения, чем для получения поверхностной реакции. Кроме того, индукционные раздражения должны следовать одно за другим с частотою 10 в 1 сек. или более. Глубокая реакция наступает через некоторый промежуток времени и усиливается по мере продолжения действия раздражителя. Глубокая реакция возникает, по всей вероятности, в результате деятельности клеток, расположенных на глубине нескольких миллиметров от поверхности, но обладающих инактивными дендритами, тянущимися к поверхности. Этот вывод можно сделать из тех данных, что поверхность становится по отношению к более отдаленным точкам электроположительной, а не электроотрицательной. Когда речь идет о двигательной области мозговой коры (опыты на обезьянах), можно с уверенностью утверждать, что глубокая реакция является результатом деятельности гигантских пирамидных клеток, так как появление электроположительности в мозговой коре весьма точно совпадает с появлением мышечных сокращений.

Постепенное нарастание глубокой реакции при повторении раздражения определяется увеличением количества приходящих в деятельное состояние нейронов. Однако изменения потенциала развиваются во всех этих нейронах не в один и тот же момент; можно, наоборот, отметить, что при каждом раздражении волна изменения потенциала распространяется к периферии от пункта раздражения с определенной скоростью, которая в обычных условиях равна 20—30 см в 1 сек.; однако в первые мгновения волна распространяется с более значительной быстротой, после же повторных раздражений скорость распределения может снижаться до 10 см

в 1 сек. В случае опытов на мозге кроликов, который не имеет борозд, могущих исказить распространение волны, каждая волна распространяется от пункта раздражения в радиальном направлении; электрическая реакция становится все сильнее и сильнее, так как каждая последующая волна распространяется немного дальше, чем предыдущая.

Распространение потенциала кнаружи от пункта раздражения является, повидимому, результатом того, что активное состояние передается в более глубоких слоях мозговой коры от нейрона к нейрону. Постепенное увеличение области распространения изменений потенциала объясняется тем, что для того, чтобы один нейрон мог оказать возбуждающее влияние на другой, требуется суммация возбуждения: *A* не может привести в деятельное состояние *B* до того времени, пока оно само не было повторно приведено через короткие интервалы в деятельное состояние, и точно так же *B* должно быть повторно приведено в активное состояние, прежде чем оно окажется способным оказать влияние на *C*. Таким образом, волна распространяется во всех направлениях, проходя через цепи нейронов, которые становятся все более и более длинными, по мере того как они все более и более соединяются посредством суммационных влияний. После того как такого рода цепные влияния установились, они продолжают держаться в течение некоторого времени после прекращения действия раздражителя; продолжительность этого явления зависит главным образом от глубины наркоза, но следует отметить, что сроки в 10—30 сек. отмечаются весьма нередко.

В опытах с мозговой корой кролика весьма часто можно видеть, что такого рода цепные связи развиваются упомянутым способом до такой степени, что волна при каждом раздражении распространяется циркулярно на расстояние 5—8 мм от точки возникновения. У кошки и обезьяны такое большое распространение отмечается крайне редко и проведение отличается меньшей правильностью. Распространение ограничивается или в результате быстрого спадения активности, которое является, по всей вероятности, результатом утомления, или же вследствие такого значительного увеличения возбудимости, что в различных точках мозговой коры наступает спонтанное возникновение волн, которые интерферируют с волнами, появившимися под влиянием раздражения. Нарастание возбудимости в пункте раздражения является, по всей вероятности, следствием последействия, следующего за раздражением (если явления утомления еще не возникли); последействие заключается в последовательных волнах, берущих начало в пункте приложения раздражения и распространяющихся на то же расстояние и с той же скоростью, как волны, которые возникают во время раздражения. Однако последействие, равно как и ответ на раздражение, стремится произвести дальнейшее увеличение возбудимости в той зоне, на которую распространяется деятельное состояние. В конечном итоге все эти явления исчезают в результате вмешательства утомления; однако в большинстве случаев удается уловить такой период, когда имеются группы волн, возникающих в новых пунктах коры и распространяющихся по массе коры. Если такого рода последействие возникает в двигательной области коры, то наблюдаются клонические движения конечности, соответствующие каждой группе кортикальных волн.

На основании разобранных экспериментальных данных становится очевидным, что в коре больших полушарий кролика могут устанавливаться временные связи между нейронами, в результате чего волны деятельного состояния получают возможность распространения в любом направлении; эти волны деятельности показывают и тот способ, благодаря которому происходят указанные связи, а именно—путем суммации возбуждений между соприкасающимися нейронами. Верно, что продолжительность существования такого рода связей лишь в редких случаях превосходит одну минуту, а чаще исчисляется секундами. Верно также и то, что связи,

образующиеся в результате электрического раздражения, никоим образом не являются специализированными, а способствуют проведению деятельного состояния во всех направлениях. Не подлежит ни малейшему сомнению, что путем раздражения мозговой коры не в одном пункте, а в нескольких пунктах одновременно оказалось бы возможным образовать области проведения различного очертания и даже создать длинный и узкий нервный путь; однако условия этих опытов являются и без того настолько искусственными, что вряд ли стоило бы использовать все возможности, которые нам представляются.

Связи, которые образуются в мозговой коре при электрическом раздражении, могут иметь лишь самое незначительное сходство с теми связями, которые должны быть установлены в процессе образования условных рефлексов. Поверхностное сходство можно было бы усмотреть в том явлении, что путем суммации возбуждений открывается возможность установления соединения между точкой A и точкой C, приводя в деятельное состояние систему $B—C$ (если B является точкой, расположенной между пунктами A и C) и делая затем активным также и пункт A. Таким образом, может быть создан свободный путь проведения от A к B, а также и к C. Однако таким способом невозможно объяснить возникновение даже простейших условных рефлексов, образование которых основано на том, что условное раздражение A должно предшествовать безусловному раздражению B, если первое должно привести к активности C. Самое большее, что можно было бы утверждать на основании изложенного материала,—это то, что тот процесс, благодаря которому деятельное состояние имеет возможность распространяться с нейрона на нейрон в коре анестезированного животного, имеет место также и в том случае, когда мозговая кора находится в нормальном состоянии, не измененном действием наркотических веществ. На самом деле мы могли бы ожидать, что связи должны образовываться с большей легкостью и, будучи установленными, отличаться большей устойчивостью. Распространение деятельного состояния путем суммации не может объяснить процесса выработки условных рефлексов, но оно может быть одним из факторов этого процесса, имеющим, по всей вероятности, большое значение.

Более удовлетворительного объяснения нервного механизма, лежащего в основе условного рефлекса, мы должны будем ждать до тех пор, пока мы не будем располагать более точными сведениями относительно состояний, вызываемых поощрением или наказанием или ожиданием этих моментов. Эти состояния вызывают, повидимому, то «приведение в движение», или тот интерес, который необходим для проявления мозговой корой свойственных ей способностей разрешения задач. Электрические явления, протекающие в головном мозгу человека, быть может, дадут ключ для решения этого столь сложного вопроса; это сможет, однако, последовать лишь тогда, когда будет найден способ, который позволит свести до минимума разыгрывающиеся в черепе процессы и производить регистрацию токов действия мозговой коры в мельчайших деталях.

Вполне понятно, что механизм условного рефлекса не может быть определен в терминах «нейроны, синапсы и импульсы», даже если мы прибавим сюда же те изменения, которые могут быть обусловлены эмоциональным напряжением. Главная функция мозговой коры заключается в синтезе поведения организма, и, чем лучше она выполняет эту деятельность, тем труднее анализировать лежащие в ее основе процессы. Если же мы делаем в настоящее время попытку какого-либо анализа, мы должны рассматривать кору больших полушарий головного мозга как совокупность нейронов и синапсов; с этой точки зрения представляется интересным выяснить, каким образом они реагируют на электрическое раздражение, так как это может дать известное представление о нормальной деятельности их.

Мною было сделано указание на то, что приведенные экспериментальные данные имеют отношение к тому предмету исследований, который представлял огромный интерес для И. П. Павлова, именно к образованию временных связей в головном мозгу. Хотя отношение сообщенных мною данных к этому предмету, может быть, и весьма отдаленно, я все же надеюсь на то, что они смогут быть приняты как скромная дань памяти великого ученого.

Резюме

При современном состоянии нашего знания мы должны рассматривать кору больших полушарий головного мозга как механизм, состоящий из нервных клеток, синапсов и сплетений. Один из методов изучения этого механизма заключается в электрическом раздражении мозговой коры и в регистрации тех токов действия, которые появляются на различном расстоянии от пункта раздражения. При применении слабых раздражений может быть обнаружен ряд ответных реакций, распространяющихся лишь на тот пункт, который подвергается раздражению; при применении повторных раздражений средней силы ответные реакции возникают в более глубоких слоях мозговой коры; при каждом раздражении происходит распространение волны деятельности кнаружи, при этом каждая последующая волна распространяется немного дальше, чем предыдущая. Постепенное увеличение пути, проходимого каждой последующей волной, является результатом суммации возбуждений в соединениях нейронов. При исследовании мозговой коры кроликов (под наркозом) можно наблюдать распространение волн на 8 мм от пункта раздражения в том случае, если применяются повторные раздражения. Весьма часто наблюдается последействие, т. е. распространение таких же волн по окончании раздражения. Если в мозговой коре в результате деятельности не наступает явлений утомления, то временные связи, установленные между отдельными нейронами, могут сохраняться в течение одной минуты после прекращения раздражения. Подчеркивается то обстоятельство, что образование в мозговой коре нервных путей в результате суммации раздражений является недостаточным для объяснения механизма образования условного рефлекса. Однако, несмотря на это, указанному процессу в нормальной работе кортикальных механизмов должна принадлежать важная роль.

UNTERSUCHUNG VON BASTARDEN MITTELS DER ABWEHRPROTEINASE-REAKTION

Emil Abderhalden

Halle a. S.

Die Abwehrproteinasen sind vor anderen bisher bekannten Proteinasen durch die Eigenschaft einer ungewöhnlich feinen spezifischen Einstellung auf jenes Substrat gekennzeichnet, das ihr Erscheinen hervorgerufen hat. Dieser Umstand ermöglicht zu entscheiden, ob bestimmte Eiweissarten identisch oder aber unter einander verschieden sind. Der Grundversuch ist die parenterale Zufuhr eines bestimmten Proteins und Prüfung, wie das Blutserum bzw. der Harn sich gegenüber dem gespritzten Protein und anderen Proteinarten verhält. Voraus geht diesem Versuch eine eingehende Prüfung des Verhaltens der genannten Flüssigkeiten gegenüber den zu untersuchenden Substraten vor der parenteralen Zufuhr von Eiweiss. In der Regel zeigt sich, dass weder Serum noch Harn Eiweiss-Substrate bei neutraler Reaktion abzubauen vermögen. Erst nach parenteraler Zufuhr von Eiweiss lässt sich Abwehrproteinasewirkung feststellen. Es liess sich in zahlreichen Fällen die aussergewöhnlich grosse Spezifität der Abwehrproteinase-Reaktion feststellen. Als Beispiel sei angeführt, dass ein und dieselbe Eiweissart aus Blutplasma bzw. Geweben der gleichen Tierart je nach dem Alter des Individuums eine spezifische Reaktion bewirkt. Einführung bestimmter Gruppen, wie Nitro-, Jod- usw.-Gruppen bedingt, dass nach ihrer parenteralen Zufuhr nur das gespritzte Substrat zum Abbau kommt, nicht jedoch auch das genuine Eiweiss, in das die erwähnten Gruppen eingeführt worden sind.

Wir haben die Abwehrproteinase-Reaktion unter anderem dazu benutzt, um Vererbungsstudien anzustellen. Zunächst untersuchten wir eine Reihe von Meerschweinchenstämmen, die von Herrn Prof. Kühn (Göttingen), durch Inzucht von einander abgezweigt worden waren. Uns waren bei unseren Untersuchungen die Beziehungen der einzelnen Stämme zueinander nicht bekannt. Der grösste Teil der Stämme erwies sich als selbständig, d. h. wenn man z. B. von einem Stamm einem Kaninchen Lebereiweiss einspritzte, so erschienen im Harn Abwehrproteinasen, die nur dieses Eiweiss abzubauen vermochten, nicht aber Lebereiweiss anderer Stämme. Zumeist ergab ich auch eine strenge Geschlechtsspezifität. Nur in vereinzelten Fällen fand ein Übergreifen der Reaktion auf gleichartige Proteine verschiedener Stämme statt, wodurch verwandtschaftliche Beziehungen zwischen diesen festgestellt werden konnten.

Von besonderem Interesse erschien uns, die Frage zu prüfen, ob Bastarde in ihren Blut und in ihren Geweben Proteine aufweisen, die auf Beziehungen zu beiden Eltern hinweisen oder aber nur eine Verwandtschaft zum Vater oder zur Mutter erkennen lassen. Ferner war von Interesse, die Nachkommen eines solchen Elternpaares unter sich zu vergleichen. Es sei an dieser Stelle über Beobachtungen berichtet, die an Schafen gemacht worden sind, die den gleichen Vater, nämlich einen Mufflon-

bock hatten, während die jeweiligen Mütter der Kärntner Gebirgsschafsrasse angehörten. Die Untersuchung wurde, wie folgt, durchgeführt.

Den jeweiligen Eltern und den Nachkommen wurde Blut entzogen. Aus den einzelnen Blutproben wurden durch Zentrifugieren die Blutkörperchen isoliert und nach erfolgtem Waschen mit osmotischer Kochsalzlösung durch Kochen koaguliert. Das so gewonnene Substrat kann unmittelbar verwendet werden, nachdem es durch wiederholtes Auskochen von Produkten restlos befreit worden ist, die in Wasser löslich sind und mit Ninhydrin eine Farbreaktion ergeben. In der Regel wurden die Substrate mit Alkohol und Äther behandelt, um sie in trockenem und fein gepulverten Zustand aufbewahren zu können. Sie sind dann unbegrenzt haltbar. Aus dem Plasma isolierten wir die Proteine durch Hitzekoagulation und verwandelten dieselben in analoger Weise, wie eben erwähnt, in Pulverform. Nunmehr wurden Kaninchen in Stoffwechselkäfige gebracht. Die Tiere müssen vollkommen gesund sein. Sie werden gleichmässig mit Kleie, Hafer und Grünfutter ernährt Der Harn wird aufgefangen. Die Käfige werden jeden Tag sorgsam gereinigt. Aus dem Harn wird durch Zusatz von Azeton (vergl. die Einzelheiten der Methode in Handbuch d. biol. Arbeitsmethoden, Abt. IV, Lieferung 415 und 451, ferner Fermentforschung Bd. 15, S. 93 (1936) eine Fällung bewirkt; diese wird in 0,9% iger Kochsalzlösung aufgenommen. Die für den einzelnen Versuch zu verwendende Harnmenge ist je nach der Konzentration des Harnes verschieden. Es finden sich hierüber in den erwähnten Arbeiten genaue Angaben. Eine Azetonfällung dient als Kontrolle. Zu den übrigen Proben gibt man die auf Abbau zu prüfenden eiweisshaltigen Substrate. Das früher angewandte Dialysierverfahren ist aufgegeben worden. Die Bebrütungsflüssigkeit wird direkt untersucht und entweder auf Gesamtstickstoffgehalt geprüft, oder aber man verwendet die Ninhydrinreaktion. In der Regel zeigt es sich, dass sämtliche Proben genau gleiche Werte geben. Das bedeutet, dass kein Eiweissabbau erfolgt ist. Fällt dieser Versuch in mehrfachen Wiederholungen immer gleich aus, dann sind die Tiere reif für den eigentlichen Versuch. Man spritzt jetzt einem Kaninchen z. B. Serumeiweiss des Mufflonbockes ein, einem anderen solches von dem Muttertier und weiteren Kaninchen je Serumeiweisse einer Tochter oder eines Sohnes der beiden Eltern. In der gleichen Weise werden Kaninchen mit rotem Blutkörperchen-Substrat verschiedener Herkunft behandelt. Tag für Tag wird der Harn in Proben mit Azeton gefällt und die Fällung auf ihr Vermögen, Eiweiss abzubauen, geprüft.

Die erhaltenen Ergebnisse sind sehr interessant. Vorausgeschickt sei, dass bei der Durchführung der Untersuchung nicht bekannt war, ob die untersuchten Nachkommen in ihrem Aussehen dem Vater oder der Mutter glichen. Bei der Einspritzung der erwähnten Substrate eines bestimmten Sohnes wurden diese abgebaut und daneben auch die entsprechenden Substrate des Mufflonbockes, nicht aber diejenigen der Mutter und nicht auch solche anderer Nachkommen. Dieses Tier zeigt in besonders eindeutiger Weise die Charakteristika des Mufflonbockes. In anderen Fällen ergab sich eine besondere Verwandtschaft zur Mutter und in wieder anderen waren Beziehungen zu beiden Eltern vorhanden. Von besonderem Interesse ist, dass in einzelnen Fällen das Ergebnis der Abwehrproteinase-Reaktion sich nicht mit dem Phänotypus der Nachkommen zu decken schien. So zeigten zum Teil Nachkommen ganz das Aussehen der Mutter. Im Laufe der Zeit kamen jedoch im Aussehen der Tiere sehr deutliche Anklänge an den Vater zum Ausdruck. Forschungen dieser Art werden fortgesetzt. Leider war es bei der vorliegenden Untersuchung nicht möglich, ausser den Bluteiweisstoffen auch Gewebsproteine zu untersuchen. Je mannigfaltiger das zur Verfügung stehende Material ist, umso eindeutiger werden die Befunde ausfallen. Von besonderer Bedeutung ist, dass Fälle zur Untersuchung kommen, bei denen die Verhältnisse möglichst einfach liegen. Das Ideal sind Eltern, die sich möglichst scharf in nur einer Eigenschaft unterscheiden.

Die mitgeteilten Beobachtungen zeigen erneut, wie mannigfaltig verwendbar die Abwehrproteinase-Reaktion zur Aufklärung von feinsten Unterschieden von Proteinen ist. Sie übersteigt an Feinheit alle bisher bekannten biologischen Reaktionen. Die Ausführung der Reaktion ist in der neuesten Form so einfach geworden, dass sie nunmehr allgemein zur Anwendung kommen kann.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГИБРИДОВ ПРИ ПОМОЩИ ЗАЩИТНОПРОТЕИНАЗНОЙ РЕАКЦИИ

Emil Abderhalden

Halle a. S.

Защитные протеиназы от всех других известных в настоящее время протеиназ отличаются, между прочим, своей необыкновенно высокой специфичностью по отношению к вызвавшему их появление субстрату. Это свойство дает возможность разрешить вопрос об идентичности или различии тех или других видов белка. Исходным пунктом опыта является парэнтеральное введение определенного протеина и наблюдение над изменениями в сыворотке крови или в моче, возникающими под влиянием введенного протеина и других видов белка. Этому опыту должно предшествовать очень тщательное испытание обеих жидкостей на их отношение к исследуемым субстратам еще до парэнтерального введения белка. Как правило, ни сыворотка крови, ни моча не в состоянии при нейтральной реакции разлагать белковые субстраты. После же парэнтерального введения становится возможным установить действие защитных протеиназ, и многочисленные опыты доказывают необычайно высокую специфичность защитной реакции посредством протеиназ. В качестве примера можно указать на то, что один и тот же вид белка, полученного из сыворотки крови или из каких-либо тканей животных одного вида, вызывает специфическую реакцию, зависящую от возраста индивида. Введение определенных групп, например, нитро, иода и др., влечет за собой то, что после парэнтерального введения этих веществ наступает разрушение исключительно введенного под кожу субстрата, но не того первичного белка, в который были введены эти группы.

Мы, между прочим, применили реакцию на защитные протеиназы для изучения вопросов наследственности. С этой целью мы исследовали ряд поколений морских свинок, полученных проф. Kühn (Геттинген) путем постепенного скрещивания. Взаимоотношения между отдельными поколениями нам при наших опытах оставались неизвестными. Большая часть поколений отличалась характерными индивидуальными особенностями; так, например, если кролику вводился печеночный белок одного поколения морских свинок, то в моче кролика появлялись защитные протеиназы, способные разлагать только этот белок, но не печеночный белок от других поколений. Большей частью наблюдалась также строгая специфичность по отношению к полу животного. Только в отдельных случаях получалось распространение реакции на однородные протеины различных поколений. Таким образом удавалось установить родственные отношения между последними.

Особый интерес представляет с нашей точки зрения разрешение вопроса о наличии в крови и тканях гибридов протеинов, которые позволяли бы сделать заключение об отношении их к обоим родителям или же указывали бы на родство только с отцом или только с матерью. Интересно было также сравнить между собой потомства подобной родительской пары. Мне хотелось бы сообщить здесь о наблюдениях, сделанных над овцами, где имелся один и тот же отец, именно муфлоновый баран, а матери принадлежали к породе горных овец Kärtner.

Наблюдения были поставлены следующим образом:

У родителей и их потомства бралась кровь. Из отдельных проб крови отделялись путем центрифугирования все форменные элементы, которые после промывания в изоосмотическом растворе поваренной соли подвергались коагуляции с помощью нагревания. Полученный таким образом субстрат может применяться непосредственно после освобождения (путем повторного извлечения из него кипячением) от остаточных продуктов, растворимых в воде и дающих цветную реакцию с нингидрином. Как пра-

вило, субстрат обрабатывался алкоголем и эфиром и хранился в виде сухого тонко измельченного порошка; в таком виде он может храниться неопределенно долгое время. Коагуляцией с помощью нагревания мы изолировали протеины плазмы крови и превращали их подобным же образом в порошок.

Кролики помещались в специальные клетки, приспособленные для изучения обмена веществ. Животные должны быть совершенно здоровы. Они получали одинаковый корм, состоящий из отрубей, овса и зеленых овощей. Моча собиралась отдельно. Клетки ежедневно подвергались тщательной очистке. Из мочи путем прибавления ацетона получался осадок [см. детали метода в «Handb. d. biol. Arbeitsmethoden», Abt. IV, Lief. 415 u. 451, а также «Fermentforschung», Bd. 15, S. 93 (1936)]. Осадок переносился в 0,9% раствор поваренной соли. Количество мочи, необходимое для отдельного опыта, бывает различным в зависимости от концентрации ее. В приводимых работах можно получить точные указания. Один ацетоновый осадок служит в качестве контроля; к остальным пробам прибавляют белковый субстрат, подлежащий испытанию на его способность разлагаться.

От прежних методов диализа мы в настоящее время отказались. Далее производилось исследование жидкости; определялось содержание общего азота или производилась реакция с нингидрином. Как правило, все пробы давали вполне согласные результаты в отношении полного отсутствия разложения белка. Если эти опыты при многократных повторениях дают указанный результат, то животные могут считаться готовыми для специальных опытов. В таком случае одному кролику впрыскивался сывороточный белок муфлонового барана, другому—такой же белок от матери и, наконец, следующим кроликам—сывороточный белок от дочери или сына обоих родителей. Таким же способом кроликам вводился субстрат эритроцитов различного происхождения. Изо дня в день пробы мочи осаждались ацетоном и осадок исследовался на его способность разлагать белок.

Полученные результаты представляют большой интерес. Здесь необходимо упомянуть, что при проведении опыта не было известно, походили ли потомства по своему внешнему виду на отца или мать. При введении субстратов от одного потомка (самца) наступало разложение их, причем разложению подвергались также соответствующие субстраты от отца—муфлонового барана, а субстраты, полученные от матери или от других поколений, расщеплению не подвергались. Таким образом, одно это животное обнаруживает наглядным образом характерные особенности муфлонового барана. В других случаях могло быть обнаружено родство к матери, в ряде случаев была установлена связь с обоими родителями. Особый интерес представляет тот факт, что в отдельных случаях результаты защитно-протеиновой реакции не совпадают полностью с фенотипом потомства. Так, в ряде случаев потомство всецело походило на мать. Однако с течением времени во внешнем виде животных происходили разные сдвиги в сторону сходства с отцом. Дальнейшие наблюдения в этом направлении продолжаются. К сожалению мы не имели возможности поставить наблюдения над белками тканей наряду с изучением белковых веществ крови. Чем разнообразнее материал для наблюдений, тем больше шансов на то, что результаты опытов будут одноименными. Особенно важно, чтобы исследования производились на материале, отличающемся максимальной простотой. Идеальными были бы с этой точки зрения родители, между которыми особое и яркое отличие касалось бы лишь одного какого-либо признака.

Сообщаемые наблюдения вновь указывают на разнообразие возможного применения защитно-протеиновой реакции в целях различения белков. По своей чувствительности эта реакция превосходит все до настоящего времени известные биологические реакции. Методика же ее в последней модификации настолько упрощена, что она может найти применение повсюду.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АЗОТА В СЛЮНЕ ОКОЛОУШНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ СЕКРЕЦИИ И ПОСЛЕ НЕЕ

Э. С. Алексинцева и *Г. В. Фольборт*

Из кафедры нормальной физиологии Харьковского медицинского института

Поступила в редакцию 17. III. 1937

Обмен веществ во время деятельности органов всегда связан с разрушением энергетических веществ и с их последующим восстановлением. Классическим объектом для глубоко идущего физиологического анализа динамики этих двух противоположных процессов стала деятельность мышечной системы. При этом велся комплексный анализ тех сдвигов в обмене, который происходит при деятельности мышечной системы в целом организме, и, кроме того, производился детальный анализ динамики этих процессов на изолированной мышце.

Все эти исследования пошли главным образом по двум направлениям. Одними школами изучалась термодинамика, служащая прямым мерилом энергетических процессов в мышце [Hill(1) и его школа], другие исследователи занимались детальным химическим анализом веществ, находящихся в мышце, расщепляющихся и образующихся в ней при ее деятельности [Embden (2), Meyerhof (3), Parnas (4) за границей, у нас в Союзе школы Палладина (5) и Фердмана (6)].

Что касается железистой ткани, то до последнего времени химическая динамика секреторного процесса в направлении исследования траты и восстановления энергетических веществ во время и после деятельности мало привлекала внимание физиологии. Некоторые указания на то, что химические процессы, связанные с деятельностью секреторной ткани, идут по тому же типу, который установлен для мышечной ткани, мы находим в работах Höber (7). Специальное изучение тратящихся железою при секреторном процессе веществ мы имеем в работе Nortrop (8). Несколько в ином направлении, в направлении изучения химических превращений, проведены исследования обмена ткани эндокринных желез Утевским (9).

Все эти работы, изучающие энергетику и химическую динамику органов, не дают нам, однако, указаний на физиологическое состояние соответствующих органов, на их способность немедленно после деятельности или в те или другие моменты после деятельности полноценно выполнять свою физиологическую функцию.

Нам казалось, что в этом направлении большой интерес представляет исследование именно секреторного процесса, поскольку для физиологического анализа мы имеем возможность использовать физиологически прекрасно изученный объект—слюнную железу, о которой уже давно известно, что она при своей деятельности, особенно если эта деятельность длится продолжительное время, обнаруживает определенные изменения.

Такие функциональные изменения для слюнных желез при длительной секреции были установлены еще в середине прошлого столетия Ludwig (10). При длительной работе в остром опыте слюнная железа начинает давать неполноценный в отношении его концентрации секрет.

Библиотека Физиологии

Раздражая в остром опыте секреторный нерв подчелюстной железы у собаки, Ludwig мог показать, что слюна содержит тем меньше плотных веществ, чем дольше до собирания данной порции сецернировала железа или чем больше предварительно было выделено слюны. Анализируя выделенную слюну, Ludwig мог установить, что изменение состава слюны идет за счет уменьшения органических составных частей секрета. В дальнейшем Heidenhain (11) подтвердил указания Ludwig, детализировал их и дал целый ряд относящихся к этому вопросу ценных новых фактов. Следует отметить, что Heidenhain называет те изменения, которые наступают в секреторной деятельности слюнной железы после длительной секреции этого органа, признаками утомления.

В вышеупомянутых работах Ludwig и Heidenhain подошли к этому вопросу, определяя изменения концентрации секрета, т. е. анализируя продукт, вырабатываемый железой. Кроме этого, Heidenhain сделал попытки микроскопически и химически установить те изменения, которым подвергается секреторная ткань слюнных желез при длительной секреции.

Иван Петрович Павлов (12) в одной из своих давних работ тоже занялся изучением тех химических изменений, которые наступают в железистой ткани слюнных желез при длительной секреции. Он определял количество азота в ткани в секрете и, по сопоставлению этих величин, делал выводы о потерях и о восстановлении азота в железистой ткани. Принципиально новым в постановке вопроса у Павлова является то, что он старался использовать слюнные железы для совершенно нового в те времена направления работы, для изучения процессов восстановления органа до его нормального состояния.

Вот как сам И. П. Павлов в своей статье «Баланс азота в слюнной подчелюстной железе при работе (Материалы к учению о восстановлении функционирующей железистой ткани)» мотивирует постановку своих опытов: «Владея, благодаря открытиям последних десятилетий, при весьма многих органах их центробежными нервами—этими настоящими рычагами органов, физиологи с полной свободой, насколько только достигает их изобретательность, разнообразят это жизненное разрушение в степени, продолжительности и в отношении всяческих иных условий и, таким образом, все полнее и глубже изучают его. Далеко, очень далеко до такого, можно сказать, цветущего состояния учению об обратной стороне жизненного процесса — учению о восстановлении органов». Определяя количество азота в железистой ткани, не только непосредственно после работы, но и в разные сроки после окончания деятельности железы, т. е. устанавливая действительно динамику изменения количества азота, И. П. Павлов мог установить, что процесс восстановления тратящегося во время секреции железистой тканью азота происходит наиболее интенсивно во время самой работы. Интересно, что И. П. Павлов в этой работе делает попытку экспериментально подойти к вопросу о влиянии нервного раздражения на восстановительные процессы в железе. Верховский (13) в своей диссертации, выполненной под руководством И. П. Павлова, подтвердил и дополнил данные, полученные в первой работе Павлова.

Все приведенные исследования проводились в острых опытах. Представляло большой интерес перенести эти опыты в хроническую форму, т. е. на животных с хроническими фистулами получить аналогичные данные, так как при таких условиях получилась бы возможность: 1) проследить не только функциональные изменения во время деятельности, но и получить сведения о состоянии органов после работы, т. е. в период восстановления; 2) повторять опыт по нескольку раз на одном и том же животном, способствуя большей достоверности опыта, большей уверенности экспериментатора в правоте его утверждений.

Для дальнейшего развития вопросов, поставленных вышеприведенными исследованиями, одним из нас (Г. В. Ф.) был поставлен целый ряд специальных работ.

В 1917 г. Г. В. Фольборт (14) поставил ряд опытов на собаках с хроническими фистулами подчелюстной и подъязычной желез, в которых путем дробного кормления сухарями вызывался непрерывный процесс секреции на протяжении $1^1/_2$—2 час. Автор подтвердил в хроническом опыте данные Ludwig и Heidenhain, что при длительной работе железы плотный остаток слюны падает и при этом падение идет главным образом за счет органической части плотного остатка, тогда как зольная часть представляет неопределенные колебания.

В дальнейшем Фельдман (15) под руководством проф. Фольборта тоже в хроническом опыте подтвердил эти данные и установил целый ряд закономерностей, которым подчиняются изменения слюны, имеющие место при длительной секреции и в период восстановления железистой ткани.

Попытка использовать слюнные железы для изучения процесса восстановления была сделана также Подкопаевым (16).

В системе работ Фольборта эти изменения слюны интересны не сами по себе, а лишь постольку, поскольку их можно рассматривать как признак полноценности деятельности слюнной железы. На основании этих изменений концентрации слюны Фольборт (14, 18, 19, 20) и Фельдман (15, 17) приходят к следующим заключениям, касающимся взаимоотношений между процессами истощения и восстановления и относительно функциональной способности слюнной железы.

После длительной секреции, резко превышающей обычную деятельность слюнной железы, содержание плотного остатка в слюне резко падает, в последних порциях содержание в слюне плотных веществ может равняться лишь 30—35% плотного остатка первой порции, т. е. нормы. При таких сильных истощениях слюнная железа становится способной вырабатывать секрет с нормальным плотным остатком лишь на 5-й день после такой длительной секреции. Скорость, с которой от порции к порции падает концентрация слюны, в значительной степени зависит от силы раздражителя, следовательно, и от интенсивности деятельности железы. При интенсивном раздражении, следовательно, при интенсивной секреции, падение концентрации может итти очень круто, и за 30—50 мин. оно может достигнуть не меньшей степени, чем при слабом раздражении и вялой секреции в течение 3—4 час. Соответственно этому и процесс восстановления до нормы идет с разной скоростью. В первом случае процесс восстановления может закончиться в 3—4 дня, во втором случае при одинаковой глубине истощения он длится 5—7 дней, а иногда и больше.

Повторение опытов с длительной секрецией ведет к резкому сдвигу глубины достигаемого истощения и к резкому изменению быстроты процесса восстановления до нормы. Эти сдвиги могут итти в двух направлениях. Если от одного опыта с длительной секрецией до другого проходит достаточно времени для того, чтобы слюнная железа пришла в совершенно нормальное состояние, то при той же длительности секреции мы имеем резкое уменьшение глубины самого истощения и не менее резкое ускорение процесса восстановления. В этом явлении мы узнаем факт, давно известный для мышечной системы и для деятельности всего организма: процесс тренировки при усилении деятельности органа. Если же мы будем производить одно истощение за другим в очень короткие промежутки времени, так что железа от одного опыта с длительной секрецией до следующего опыта не успевает восстановиться до нормы, то мы видим противоположную картину: резкое замедление процессов восстановления. В таких случаях мы видели, как возврат к нормальной деятельности затягивался на очень долгое время: в одном случае, в котором мы производили

подряд три дня опыты с длительной секрецией, мы еще на 45-й день не имели нормальной работы железы (18).

Первая серия работ в лабораториях Фольборта (14, 18, 19, 20) была произведена на подчелюстной слюнной железе, собственно комплексе подчелюстной и подъязычной желез [Фельдман (15, 17), Шейнерман (21), Путилин и Семернина (22), Путилин и Шепелева (23), Шепелева (24) и др.]. Почти одновременно с этими работами был предпринят ряд опытов на поджелудочной железе как на органе, на котором предполагалось изучить отдельно влияние длительной секреции при нервном и гуморальном его возбуждении. Работы эти еще не дали окончательного ответа на поставленный основной вопрос, но все-таки указали на некоторые интересные явления [Канцер (25, 26, 27)].

Был поставлен также целый ряд работ и на околоушной железе. Исходя из указаний Heidenhain (28), который в остром опыте видел, что при длительной секреции уменьшается плотный остаток и в слюне околоушной железы, можно было ждать и здесь результата, аналогичного тому, который был получен на слизистых железах.

Однако эти частью еще не опубликованные исследования показали, что падение и восстановление до нормы плотного остатка в слюне околоушной железы при длительной работе не дают такой закономерности, как мы это видим в слюне подчелюстной железы. Еще сложнее явления в периоде восстановления.

Исходя из того факта, что Павлову (29), Вульфсону (30) и Зельгейму (31) не удалось установить для слюны околоушной железы тех закономерностей в плотном остатке, которые были установлены для слюны слизистых желез, мы искали других критериев, характеризующих полноценность секрета околоушной железы. Основной частью органических веществ, характерной для состава слюны околоушной железы, является белок, и поэтому мы считали интересным проследить, обнаружатся ли известные нам закономерности в изменении белковой части слюны околоушной железы при длительной секреции.

Для своих исследований мы пользовались собаками с хронической фистулой околоушной железы, по Павлову. Собака ставилась в станок и, после тщательного обмывания папиллы и приклеивания воронки, мы приступали к опытам. Для того чтобы продлить секрецию железы возможно дольше, собаку кормили 4 кусочками сухаря в минуту, каждый кусочек весом до 1 г. Эту же интенсивность раздражения мы применяли и при установлении норм.

Во время установления норм, собирали слюну за 5—7 мин., между отдельными кормлениями делали перерывы в 5 мин. В дни установления норм мы собирали таким способом пять порций слюны. За каждые 5 или 7 мин. мы получали 5—8 см³ слюны, чего нам было вполне достаточно для исследования слюны на азот.

После установления норм мы проводили опыты с длительной секрецией. В эти дни мы после обычных приготовлений специально выжидали пока закончится обычное небольшое условно рефлекторное слюноотделение и приступали к опыту. Собака кормилась беспрерывно обычными кусочками сухаря по четыре в минуту. Слюна собиралась отдельными порциями по 5 или 7 мин. в зависимости от интенсивности слюноотделения у той или иной собаки. Каждая порция отдельно бралась для исследования. Собака кормилась до тех пор, пока она не начинала отказываться брать сухари.

При таком растягивании дробного кормления собаки ели от 2 до $3^1/_2$ час. и давали за все время длительной секреции от 75 до 280 см³ слюны.

Анализ слюны на азот мы проводили по методу Kjeldal в микромодификации Bang. В кьельдалевскую колбу вносили пипеткой 1 см³ слюны, туда же прибавляли 1 см³ серной кислоты, смесь эта на газовом пламени сжигалась до полного обесцвечивания. Аммиак вытеснялся 33% щелочью через замкнутую систему трубок и улавливался избытком серной кислоты в приемник. После 15-минутной перегонки остаток серной кислоты оттитровывался сантинормальным раствором щелочи. Содержание азота определялось по количеству связанной серной кислоты. При титровании употреблялся смешанный индикатор метиленблау и метилрот.

Мы располагаем 14 такими опытами с длительной секрецией околоушной железы на пяти собаках. Так как ход явлений во всех наших опы-

тах совершенно однотипный, мы считаем возможным на основании наших опытов сделать определенные выводы.

Наши опыты дают нам сведения о двух процессах: о процессе изменения азота при длительной работе и о процессе восстановления азота в железе в последующее за длительной секрецией время. Поэтому мы рассмотрим ход этих двух процессов отдельно.

Сначала мы остановимся на изменениях азота в слюне при длительной секреции.

В качестве типичного хода длительной секреции представляем кривые двух опытов (рис. 1—собака «Булька» и рис. 2—собака «Бульдог»).

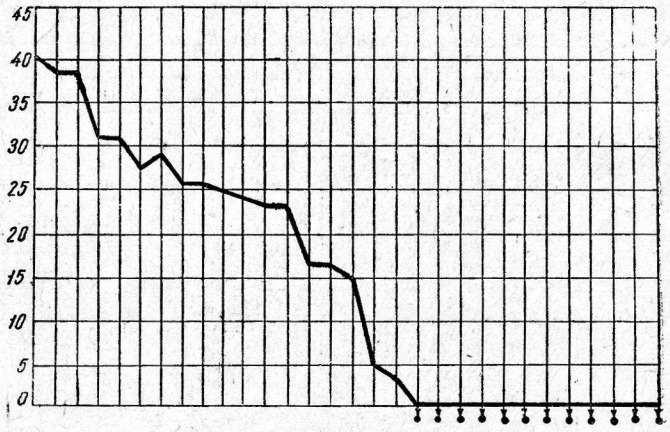


Рис. 1. Длительная секреция. Собака «Булька».

Наши кривые построены следующим образом: по оси ординат отложено количество азота в отдельных порциях слюны в мг%, а по оси абсцисс—время в 5 или 7-минутных промежутках. Порции слюны, не содержащие азота, отмечены значками под абсциссой.

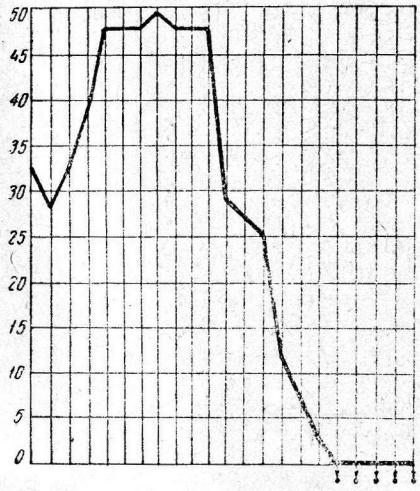


Рис. 2. Длительная секреция. Собака «Бульдог».

В первом опыте длительной секреции (рис. 1) собака «Булька» ела в течение 3½ час. и дала 198 см³ слюны. Каждая порция слюны собиралась за 7 мин., всего собрано 30 таких порций.

Из этой кривой совершенно ясно видно падение количества азота, и в этом опыте поражает то, что, начиная с 19-й порции, азот в слюне больше не обнаруживается (12 значков под нолевой линией обозначают, что в сответствующие точки времени было взято еще 12 порций слюны).

Другой опыт с длительной секрецией приведен на рис. 2. Собака «Бульдог» ела 1 ч. 50 м. За это время получено 230 см³ слюны. Из кривой ясно видно падение азота. Начиная с 18-й порции, азота больше не обнаруживалось (получено пять порций слюны, не содержащих азота). Порции брались через 5 мин., всего получено 22 порции.

Как видно из приведенных кривых и табл. 1, на которой приведены семь наших опытов с длительной секрецией, мы во всех случаях на протяжении длительной секреции имеем отчетливое падение количества азота в слюне. Как показывают наши опыты, в начале продолжительной работы этому падению часто предшествует небольшое повышение содержания азота (рис. 2).

Тот факт, что в последних порциях слюны, получаемых при длительной секреции, отсутствует азот, является весьма интересным и совер-

Таблица 1

Опыты с длительной секрецией

Каждый вертикальный столбец представляет собой один опыт с истощением.
Для каждого опыта с истощением даны:

1) количество слюны в отдельных порциях;
2) содержание азота в мг% в каждой соответствующей порции слюны.

№ порции в опыте	«Булька»						«Бульдог»				«Куцый»		«Рыжик»	
	9/IV		11/V		9/VI		1/V		2/VI		7/V		10/V	
	Количество слюны в см³	Азот в мг%	Количество слюны в см³	Азот в мг%	Количество слюны в см³	Азот в мг%	Количество слюны в см³	Азот в мг%	Количество слюны в см³	Азот в мг%	Количество слюны в см³	Азот в мг%	Количество слюны в см³	Азот в мг%
1	4,2	41	7,2	33	5,4	33	9,6	32	6,4	42	3,0	37	2,6	28
2	3,6	41	7,4	37	7,0	32	9,2	28	5,8	44	2,0	35	2,3	32
3	7,0	32	8,2	32	7,4	44	8,2	32	6,4	40	2,0	34	2,4	40
4	6,5	32	7,2	41	5,8	38	9,8	38	5,2	44	2,2	29	2,4	31
5	5,4	28	7,0	45	7,0	31	7,2	48	8,0	41	3,0	25	3,0	30
6	6,0	30	8,0	45	7,0	35	8,0	48	6,4	38	2,4	27	2,3	26
7	5,0	26	8,0	43	7,4	32	8,0	48	5,6	33	2,3	24	2,2	33
8	7,0	26	8,4	30	7,0	32	9,0	50	7,4	32	3,0	22	2,2	31
9	7,0	25	8,2	31	7,4	28	8,0	48	6,2	28	3,0	20	2,8	28
10	7,0	24	6,0	29	8,0	26	9,8	48	7,0	32	3,0	13	2,4	24
11	7,0	23	9,4	26	7,2	21	9,0	48	5,8	20	3,3	8	2,3	23
12	7,0	23	9,4	22	7,4	17	8,0	29	5,7	16	3,3	5	2,6	19
13	8,0	17	9,0	21	8,0	16	8,2	27	5,7	39	3,2	0	2,6	17
14	6,0	17	9,0	19	5,2	19	7,6	25	6,0	16	2,5	0	2,6	12
15	7,8	13	9,0	20	8,2	22	8,0	11	5,1	33	2,1	0	2,8	6
16	9,6	6	5,3	19	7,6	20	8,2	7	6,3	26	2,5	0	2,8	3
17	8,2	4	7,0	19	8,2	16	8,2	5	5,0	23			3,2	0
18	7,9	0	6,0	10	8,4	13	8,0	3	6,2	20			2,6	0
19	7,2	0	6,2	7	6,6	7	9,6	0	6,0	16			3,0	0
20	9,3	0	6,3	6	6,8	3	9,0	0	6,2	12			3,0	0
21	6,0	0	9,0	0	6,3	0	4,0	0	6,4	8			4,0	0
22	5,8	0	6,0	0	6,8	0	4,0	0	6,2	5			3,3	0
23	7,1	0	7,0	0	7,0	0	3,5	0	5,3	0			3,4	0
24	6,2	0	6,4	0	7,4	0			5,2	0			3,8	0
25	7,0	0	8,0	0	8,0	0			7,2	0			4,8	0
26	4,8	0	9,0	0	7,0	0			6,3	0			4,6	0
27	6,2	0	10,0	0					6,0	0			2,2	0
28	6,3	0	8,3	0					6,4	0				
29	5,0	0	5,2	0					5,2	0				
30	4,1	0	5,0	0					3,2	0				
31			7,0	0					3,3	0				
32			4,2	0										
33			3,5	0										
34			3,4	0										

шенно неожиданным. Для окончательного установления этого положения, мы не ограничивались только теми результатами, которые мы получили при количественном определении азота по Kjeldal, а проверяли наши данные чувствительными качественными реакциями: реактивом Несслера и осаждением белка вольфрамовокислым натрием. Качественная проверка подтвердила наши результаты. В последних порциях слюны при длительной секреции этими качественными реакциями обнаружить азота не удавалось.

Что касается процесса восстановления, то его ход изображен на рис. 3 и 4.

Высота каждого отдельного столбика в диаграмме соответствует количеству азота в отдельной порции слюны. Опыт установки норм до длительной секреции и опыты периода восстановления даны полностью (пять порций слюны опыта изображены пятью столбиками, а дни отделены друг от друга чертой). В день длительной секреции даны лишь две



Рис. 3. Средняя норма, длительная секреция и восстановление. Собака «Булька».

порции, первая и последняя, чтобы дать представление о падении азота. Числовые значения всех опытов для собаки «Булька» видны в табл. 2.

Согласно нашим опытам, ход восстановления протекает следующим образом: прежде всего мы видим, что восстановление нормального количества азота в слюне наступает на 5—10-й день (ср. табл. 3), т. е. в срок, совпадающий с теми сроками, которые указывают в своих работах Фольборт (18, 19, 20), Подкопаев (16) и Фельдман (15, 17), в исследованиях

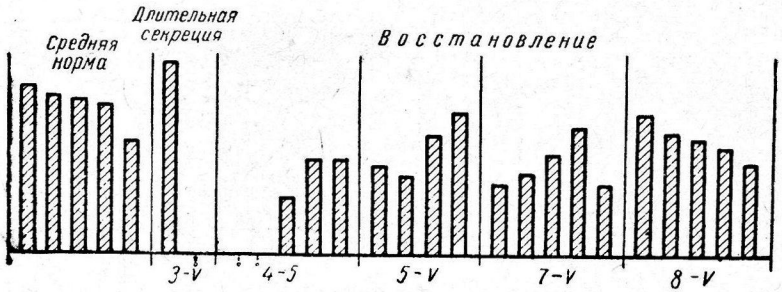


Рис. 4. Средняя норма, длительная секреция и восстановление. Собака «Бульдог».

над плотным остатком слюны подчелюстной железы. Табл. 3 дает сроки восстановления в семи наших опытах. В приведенных рис. 3 и 4, изображающих процесс восстановления после длительной секреции, и в табл. 2, дающей числа семи восстановлений, обращает на себя внимание то, что у двух наших собак в первом опыте еще через сутки и через двое суток после длительной секреции в первых порциях слюны совершенно отсутствует азот, как это имело место в последних порциях слюны при длительной секреции.

К дальнейшей характеристике процесса восстановления можно отнести правильное повторение следующего факта.

При установлении нормы мы брали пять порций слюны по 5—7 мин. каждая с пятиминутными промежутками между отдельными кормлениями; при этом мы обычно видим, что каждая последующая порция содержит меньше азота, чем предыдущая, т. е. мы имеем правильное падение азота в слюне на протяжении всего опыта (см. средние нормы на рис. 3 и 4 и в табл. 2). Легко объяснить это явление: количество слюны, которое мы брали для нормы (пять порций), является, очевидно, настолько большой нагрузкой для слюнной железы, что восстановительные процессы в промежутки времени между отдельными кормлениями опытного дня не в состоянии компенсировать процесса истощения железы.

Таблица 2

Периоды восстановления после опытов с длительной секрецией у собаки «Булька»

Порции слюны в опытном дне		1	2	3	4	5
Средняя норма азота в мг% в отдельных порциях	Дни	35	34	33	28	25
Восстановление по дням после первого опыта с длительной секрецией 9 апреля 1936 года	10 апреля	Опыта не было				
	11 »	0	0	0	14	13
	12 »	Опыта не было				
	13 »	12	14	19	24	30
	14 »	12	12	26	20	25
	15 »	16	21	18	30	31
	16 »	22	31	23	27	25
	17 »	Опыта не было				
	18 »	Опыта не было				
	19 »	28	33	42	41	43
	20, 21, 22 »	Опытов не было				
	23 »	36	33	33	26	23
Восстановление по дням после второго опыта с длительной секрецией 11 мая 1936 года	12 мая	Опыта не было				
	13 »	12	14	21	18	22
	14 »	22	25	25	29	34
	15 »	Опыта не было				
	16 »	31	29	38	37	32
	17 »	38	37	36	29	32
Восстановление по дням после третьего опыта с длительной секрецией 9 июня 1936 года	10 июня	19	20	22	23	27
	11 »	20	32	16	23	26
	12 и 13 »	Опытов не было				
	14 »	26	28	32	35	38
	15 »	37	36	32	28	26

Таблица 3

Сроки восстановления после опытов с длительной секрецией

Собака	День опыта с длительной секрецией	Первый день с вполне нормальным составом слюны	Продолжительность восстановительного периода
«Булька»	9 апреля 1936 г.	19 апреля 1936 г.	10 дней
»	11 мая 1936 г.	17 мая 1936 г.	6 »
»	9 июня 1936 г.	15 июня 1936 г.	6 »
«Бульдог»	3 мая 1936 г.	8 мая 1936 г.	5 »
»	2 июня 1936 г.	7 июня 1936 г.	5 »
«Куцый»	7 мая 1936 г.	13 мая 1936 г.	6 »
«Рыжик»	10 мая 1936 г.	15 мая 1936 г.	5 »

Совершенно иначе обстоит дело в тот период, когда железа после длительной работы понемногу возвращается к нормальной деятельности, когда изо дня в день повышается общее количество азота в слюне.

Если в этот период сравнивать азот отдельных порций внутри одного опытного дня, мы видим как раз обратную картину. Из пяти порций опытного дня каждая последующая порция содержит азота больше предыдущей, т. е. количество азота на протяжении всего опыта растет. Так как такое явление повторяется во всех наших опытах с длительной секрецией, то это заставляет нас сделать предположение, что в периоде восстановления восстановительные процессы резко превалируют над процессами траты

веществ. Каждая трата веществ железы настолько возбуждает процессы восстановления, что эти последние получают явный перевес. После каждой небольшой траты работоспособность железы восстанавливается значительно скорее и полнее, чем это имеет место в нормальных условиях, в железе, не находящейся в периоде восстановления после длительной секреции. По прошествии большего периода времени после опыта с длительной секрецией железа опять приходит в то состояние, в котором была до начала опыта, т. е. в пяти порциях опытного дня мы имеем последующее падение азота (см. ход опыта в последние дни на рис. 3 и 4 и в табл. 2).

Как видно, все эти явления указывают на то, что слюнная железа после длительной секреции в течение определенного времени проходит особое состояние в отношении баланса процессов, связанных с тратой и восстановлением ее работоспособности. Это характерное состояние обнаруживается не на первый, а только на второй или третий день после длительной секреции и характеризуется тем, что: 1) в это время процессы, ведущие к восстановлению нормальной работоспособности, имеют постоянный перевес над противоположными процессами и 2) эти восстановительные процессы гораздо сильнее, чем в норме, возбуждаются деятельностью железы.

На основании этих данных мы считаем себя вправе выделить этот период времени после длительной работы как «период восстановления», обладающий характерными физиологическими особенностями.

Выводы

Растягивая рефлекторную работу околоушной железы от 2 до 3½ час. и определяя количество азота в отдельных порциях слюны, мы могли установить следующее:

1. Количество азота в слюне околоушной железы во время длительной секреции падает; это падение имеет явно ступенчатый характер.

2. После 1½—2 час. непрерывной работы околоушной железы вырабатываемая слюна совершенно не содержит больше азота, даже тонкие качественные пробы дают отрицательный результат.

3. Восстановление количества азота в слюне до нормы происходит в течение 5—7 дней.

4. На основании картины, которую нам дают колебания азота в слюне, отражающей нам состояние железы до и после длительной секреции, мы имеем полное основание говорить об особом, восстановительном, периоде. В течение этого периода восстановления наблюдается постоянный перевес и высокая возбудимость восстановительных процессов, что выражается в том, что каждая последующая порция опытного дня содержит азота больше, чем предыдущая.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hill A. V., Работа мышц (русский перевод), Госиздат, 1929.—2. Embden, Handbuch der norm. u. pathol. Physiologie, *8*, I.—3. Meyerhof, Химическая динамика жизненных явлений (русский перевод), Госиздат, 1926; Handbuch der norm. u. pathol. Physiologie, Bd. 8, I.—4. Parnas J., Успехи современной биологии, *5*, вып. 2, 1936.—5. Палладин А. В., Врачебное дело, 1931; Физиологический журнал СССР, *19*, № 1, 1935; Biochem. Ztschr., 236, 1931; Arch. Ital. de Biol., 1932.—6. Фердман Д. Л., Успехи современной биологии, *5*, 1936; Ztschr. physiol. Chemie, *183*, 1929; Ergebnisse d. Biologie, 8, 1932.—7. Höber R., Klinische Wochenschrift, Nr. 7, 1932; Höber u. Ferrari, Klinische Wochenschrift, Nr. 11, 1933; Pfl. Arch., *232*, 1933.—8. Northrop, Amer. Journal of Physiology, *114*, 1935.—9. Утевский А. М., Врачебное дело, № 2, 1935; Экспериментальная медицина (Харьков), 1934.—10. Ludwig u. Becher, Zeitschr. f. rationelle Medizin, N. F. 1, 1851.—11. Heidenhain R., Цит. по руководству физиологии Германа (русский перевод), т. V, в. I, 1886.—12. Павлов И. П., Врач, № 10, 1890.—13. Верховский, Дисс.,

Ленинград, 1890.—14. Фольборт Г. В., Русский Физиологический журнал, *7*, в. 1—6, 1924.—15. Фельдман А. Б., Украинский медичн. архив, *5*, в. 1, 193.—16. Подкопаев Н. А., Pfl. Archiv, *210*, Nr. 6, 1925.—17. Фельдман А. Б., Труды Мечниковского института, в. 2 (Харьков).—18. Фольборт и Фельдман, Труды V Кавказского съезда физиологов, Ростов-на-Дону, 1933.—19. Фольборт Г. В., Природа, № 10, 1934.—20. Фольборт Г. В., Тезисы сообщений XV Международного физиологического конгресса, стр. 415, 1935.—21. Шейнерман М. Д., Русский физиологический журнал, *14*, № 2—3, 1931.—22. Путилин и Семернина, Экспериментальная медицина (Харьков), № 4, 1936.—23. Путилин и Шепелева, Экспериментальная медицина, № 3, 1935.—24. Шепелева В. А., Физиологический журнал СССР, *17*, № 2, 1934.—25. Канцер А. Г., Экспериментальная медицина (Харьков), № 5, стр. 57, 1935.—26. Канцер А. Г., Там же, № 5, стр. 85, 1935.—27. Канцер А. Г., Там же, № 8, 1936.—28. Heidenhain R., Pfl. Archiv, *17*, 1, 1878.—29. Павлов И. П., 20-летний опыт, изд. 1 и 2.—30. Вульфсон С. Г., Дисс., Ленинград, 1898.—31. Зельгейм А. П., Дисс., Ленинград, 1904.

ALTÉRATIONS DU TAUX D'AZOTE DANS LA SALIVE DE LA GLANDE PAROTIDE AU COURS D'UNE SÉCRÉTION PROLONGÉE ET APRÈS LA SÉCRÉTION

E. S. Alexintzeva et *G. V. Volborth*

Laboratoire de Physiologie normale de l'Institut de Médecine, Kharkov

Dans des expériences où la glande parotide était forcée au fonctionnement réflexe pendant 2 heures à 3½ heures les observations suivantes fûrent faites:

1. Au cours de la sécrétion prolongée le taux d'azote dans la salive parotidienne s'abaisse; l'abaissement se produit en plusieures étapes distinctes.

2. Après un fonctionnement ininterrompu pendant 1½ à 2 heures, la salive produite par la parotide ne contient plus d'azote décélable par les réactions qualitatives les plus sensitives.

3. La restitution du taux normal d'azote dans la salive se produit en 5 à 7 jours.

4. Les altérations du taux d'azote salivaire, réflétant l'état de la glande pendant une sécrétion prolongée et après la sécrétion, indiquent l'existence d'une période spéciale de restitution. Pendant toute cette période les processus de restitution sont prédominants et d'une haute excitabilité à en juger d'après le taux d'azote dans la salive, qui s'augmente au cours de la journée d'expérimentation d'une prise de salive à la suivante.

ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ВЕГЕТАТИВНО-НЕРВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Д. Е. Альперн (Харьков)

Поступила в редакцию 4.I. 1937 г.

Вопросы, связанные с нейрогуморальной регуляцией в животном организме, за последнее время все больше привлекают к себе пристальное внимание исследователей. Это и понятно, если учесть то обстоятельство, что классические наблюдения O. Loewi, проведенные 15 лет тому назад над изолированным сердцем лягушки, фактически привели к предположению, что вегетативная нервная система влияет на иннервируемые ею ткани не непосредственно, а путем выработки специфических веществ, адекватных по характеру своего действия обоим отделам вегетативной нервной системы. Дело идет, как показали дальнейшие исследования, не только над хладнокровными, но и теплокровными животными, об установлении новой формы регуляторной связи в организме животных, способной объяснить многое из еще непонятного в области физиологических и патологических процессов коррелятивного характера. До этого сущность вегетативных патологий расценивалась в большинстве с точки зрения возможных нарушений двух систем: эндокринной и вегетативно-нервной, физиологически тесно связанных между собой. В последнее время большое внимание стали уделять именно этим нейроэндокринным, или нейрогормональным, соотношениям, например, системам симпатико-адреналовой, парасимпатико-инсулярной, межуточно-гипофизарной, играющим основную роль в генезе ряда коррелятивных расстройств, как, например, сахарного и несахарного мочеизнурений, некоторых форм ожирений и др.

Во всех этих случаях речь может итти о соотношениях, существующих между вегетативной нервной системой, эндокринными железами и периферической средой, лежащих в основе вегетативной жизни. Однако в этой периферической среде учитывались лишь неспецифические продукты обмена, соли—анионы и катионы, создающие фон деятельности регуляторных аппаратов и в действительности не столь вариабильные в цельном организме, как это можно было бы думать, исходя из всем известных опытов над изолированными органами Kraus, Zondek и др. В проблеме нейрогуморальных взаимоотношений в смысле O. Loewi, Dale, Cannon и Back речь идет об иной форме регуляторных связей в тканях животного организма, где акцент должен быть поставлен на специфичности обслуживающих вегетативную нервную систему веществ, составляющих с ней единое целое и приближающих нас к новым представлениям о нейрогормонах в собственном смысле этого слова, как мощных регуляторах—тканевых и органных, имеющих присущие им особенности и вскрывающих перед нами истинные механизмы осуществления вегетативной нервной системой ее универсальных и парциальных функций, процессов антергизма и синергизма в ней. Эти ве-

щества не являются продуктами измененной деятельности самих органов, возникающими вследствие нарушенной в них вегетативной иннервации; это видно из того, что другие виды раздражений самих тканей не сопровождаются все же образованием столь адекватных функции вегетативной нервной системы веществ. С другой же стороны, эти вегетативно-нервные химические стимуляторы скорее всего образуются в самих нервных стволах и узлах, в связи с их раздражением.

Множество противоречий и неясностей, возникающих в связи с оценкой роли вегетативной нервной системы в регуляции отдельных функций и развившихся на почве существующих анатомо-физиологических представлений о соотношении двух отделов вегетативной нервной системы между собой, получают в свете нейрогуморальных взаимодействий иное освещение. В качестве примера достаточно привести хотя бы измененную вегетативную реактивность, вегетативную стигматизацию, в которой переплетаются между собой пути симпатического и парасимпатического взаимодействий, легче всего объяснимых с точки зрения существующих промежуточных гуморальных химических звеньев более или менее специфического характера. Действительно, новейшие исследования показывают, что старое деление вегетативной нервной системы на симпатическую и парасимпатическую ничего не определяет в вопросе о характере появляющихся гуморальных факторов в тканях. Пожалуй, прав Dale, когда он предлагает новое разделение вегетативных нервов, согласно фармако-динамическому механизму их действия, на холинэргические и адренэргические. Первыми являются те, какие осуществлят свою функцию путем выработки ацетилхолина, другие—путем выработки близких к адреналину веществ. Хотя проекция указанных веществ на разные отделы вегетативной нервной системы еще далеко не ясна, но на первое время такое деление конкретнее выявляет физиологические принципы соотношений, существующих в функциональных отправлениях вегетативной нервной системы, не только периферических, но и центральных ее отделов.

Здесь речь будет итти о наблюдениях, поставивших своей основной задачей вскрыть сущность и значение нейрогуморальных взаимоотношений в человеческом организме, доказать или отвергнуть существование гипотетических симпатических и парасимпатических веществ, связанных с разного рода отклонениями в функции вегетативной нервной системы (1, 2). Поиски таких веществ именно в человеческом организме производились не только в виду новизны и актуальности данной проблемы, но также диктовались теми многочисленными предшествующими исследованиями, которые показали наличие в организме человека с парциальными вегетативными сдвигами химической асимметрии, соответствующей характеру вегетативной. Эти последние наблюдения, проведенные на большом материале моими сотрудниками и мною (Альперн, Безуглов, Каминский, Фесенко, Черников), обнаружили при вегетативных асимметриях сдвиги электролитные, липоидные, углеводные, белковые, отличающиеся совершенно выраженной определенностью, доказуемой в 92—100% всех исследованных нами случаев. Ясно было, что закономерности, обнаруженные, почти как правило, в отношении метаболитов тканей, в их функциональной связи с отклонениями вегетативной нервной системы, могут проявлять себя также в наличии нейрогуморальных факторов в более специальном значении этого слова. Этим самым та база, на которой зиждется представление о химической природе вегетативно-нервных взаимодействий на ткани, получает некоторое физиологическое обоснование.

Исследовались (Альперн, Аносов, Безуглов, Фесенко) больные преимущественно с органическими заболеваниями нервной системы цен-

трального и периферического происхождения, у которых обнаружены были асимметрии [1]. Сюда входили гемивегетативные синдромы, возникшие в связи с поражением внутренней капсулы, премоторной зоны, подкорковых узлов. Далее при сирингомиэлиях, опухолях спинного мозга нередко, наряду с моторными и секреторными расстройствами, имеются заметно выраженные вегетативные нарушения, неоднократно нами изучавшиеся раньше. Вегетативные нарушения нередко наблюдаются также при поражениях периферической нервной системы (плекситы, невриты, каузалгии, радикулиты, травмы нервов и пр.). Наконец, нередки также реперкуссионные парциальные вегетативные сдвиги. Не останавливаясь на вопросе о происхождении всех этих вегетативных сдвигов на периферии, для нас существенным являлось самое обнаружение этого сдвига, самое наличие асимметрии, позволявшее предполагать наличие гуморальных сдвигов. Наблюдения производились таким образом, что у больных на симметрических местах рук и ног, там, где имелась вегетативная асимметрия, подтверждаемая всем комплексом соответствующих клинических проб (функция потовых желез, дермографизм, кровяное давление, пиломоторные реакции и т. д.), ставились мушки в тех случаях, когда была показана отвлекающая терапия. Через 12—16 час. получались экссудаты пузырей, подвергавшиеся исследованию в целях обнаружения в них специфических гуморальных веществ.

Биологическими тестами для выявления химических медиаторов служили: сердце лягушки, изолированная кишка кролика, кровяное давление у кролика. В дальнейшем мы пришли к убеждению, что искомые нами вещества не менее легко обнаружимы в крови или, вернее говоря, сыворотке крови, оттекающей от асимметрических участков.

Исследование экссудатов, столь необходимое для обнаружения сдвигов в тканевом обмене, может быть нередко с успехом заменено обычным исследованием в оттекающей от участков с вегетативной асимметрией крови содержания специфических веществ гормонального характера. Характер вегетативных сдвигов исследованных больных бывает различным по выраженности регионарных сдвигов. Наряду с отчетливо выраженными регионарными повышениями или понижениями функции симпатической нервной системы нередко мы имели дело также с одновременно имеющимся нарушением вегетативного статуса—общим «симпатико- или парасимпатикотоническим» фоном.

Следует прежде всего сослаться на те данные, которые установлены были в отношении экссудатов, полученных с участков с регионарно выраженным повышением функции симпатической нервной системы, испытанных на изолированном сердце лягушки. Эти экссудаты усиливают и ускоряют работу сердца на 4, 5, 6, 8 ударов в минуту; при пониженной функции симпатического нерва получается обратный эффект. Действие экссудатов бывает выражено то в большей, то в меньшей степени как в смысле частоты ударов, так, в особенности, характера кривой (рис. 1).

При понижении функции симпатической нервной системы—эффект обратный (рис. 2). Ацетилхолиновый эффект экссудатов, найденный при понижении функции симпатического нерва, заставил нас изучить вопрос о сохранении этого вещества в экссудатах. Контрольные опыты показали, что экссудат не всегда разрушает ацетилхолин; это, вероятнее всего, зависит от степени концентрации экссудата и его коллоидных свойств.

На основании всего нашего материала (25 случаев) мы можем утверждать, что экссудаты, полученные у больного на стороне с повышенной функцией симпатической нервной системы, обладают хорошо выражен-

[1] Клиническое исследование больных производилось в неврологической клинике Психо-неврологической академии (зав.—засл. проф. А. И. Гейманович).

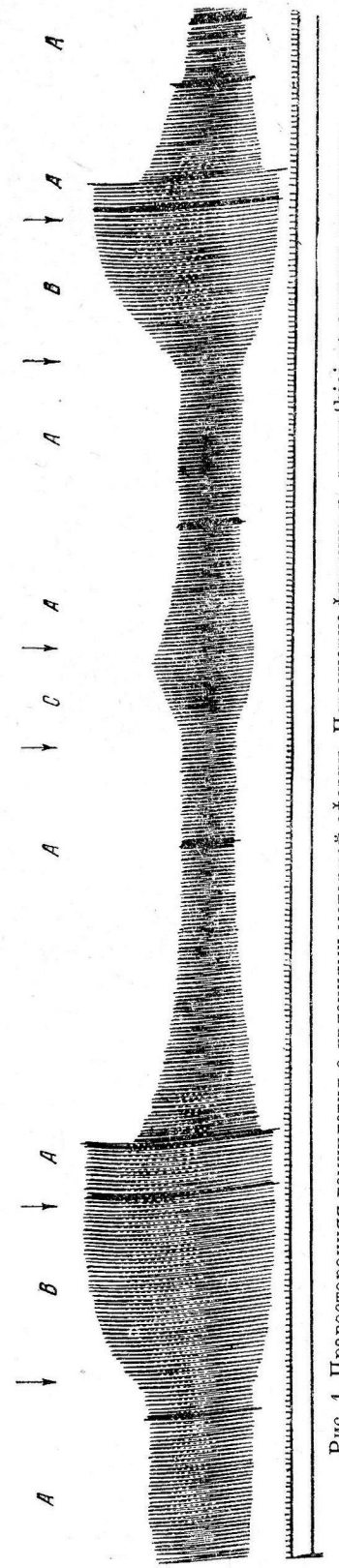


Рис. 1. Правосторонняя гемиплегия с явлениями моторной афазии. Повышение функции n. sympathici на стороне паралича.
A—раствор Рингера, *B*—экссудат больной стороны, *C*—экссудат здоровой стороны.

Рис. 2. Спондилит. Синдром правостороннего ишиаса. Резкое понижение функции n. sympathici на больной стороне.
A—раствор Рингера, *B*—экссудат—здоровой стороны, *C*—экссудат больной стороны.

ным ино- и хронотропным эффектом. Экссудаты же, получаемые на стороне с пониженной функцией n. sympathici, оказывают на лягушечье сердце отрицательное ино- и хронотропное влияние. Таким отрицательным ино- и хронотропным действием обладают экссудаты, получаемые на стороне, где преобладала (нередко общая для всего организма) парасимпатическая стигматизация.

Ввиду имевшихся у ряда больных комбинаций вегетативных расстройств, общих и парциальных с другими нарушениями нервной системы, преимущественно моторными, представлялось интересным выяснить, как сказываются подобного рода нарушения на специфическом действии экссудатов, приписываемом нами нарушенной функции вегетативной нервной системы. Стереотипность получавшихся сдвигов в работе изолированного сердца в соответствии с вегетативными расстройствами уже сама по себе говорит в пользу возможности отрицать значение сопровождающих расстройств со стороны моторной или чувствительной системы. Специально проведенные наблюдения над действием экссудатов от гемиплегиков, паркинсоников, сирингомиэлитиков подтвердили полностью такую точку зрения: специфические нарушения деятельности изолированного сердца при воздействии на него

экссудатов обусловлены лишь наличием в организме вегетативных сдвигов. То же было доказано раньше в наших исследованиях химического состава этих экссудатов.

По самому характеру иннервации кишечника следовало бы ожидать, что симпатикотропный экссудат должен вызвать ослабление тонуса, парасимпатикотропный—повышение. Специальные исследования на изолированной кишечной петле кролика полностью подтвердили такое предположение, тем самым увеличив число аргументов в пользу специфического характера этих нейрогуморальных факторов. Приводимые две кривые (рис. 3 и 4) подтверждают сказанное.

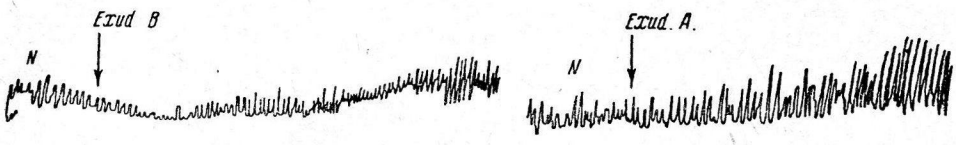


Рис. 3. Гемиплегия. Повышение функции симпатического нерва на стороне паралича. Изолированный отрезок кишки.
N—жидкость Тирода. *B*—экссудат «пораженной» стороны. *A*—экссудат «нормальной» стороны.

Эти и имеющиеся у нас другие наблюдения показывают, что экссудаты, полученные на стороне симпатической стигматизации, ослабляют тонус кишечного сокращения, на стороне же парасимпатической стигматизации или, вернее, понижения функции симпатической нервной системы заметно повышают кишечный тонус.

Не менее эффектны результаты исследований действия экссудатов и сыворотки крови, оттекающей от пораженной конечности на кровяное давление кроликов. Этот объект менее чувствителен, чем предыдущий, но все же в комплексе исследований разных объектов полученные и в этом отношении данные согласуются с вышеприведенными результатами.

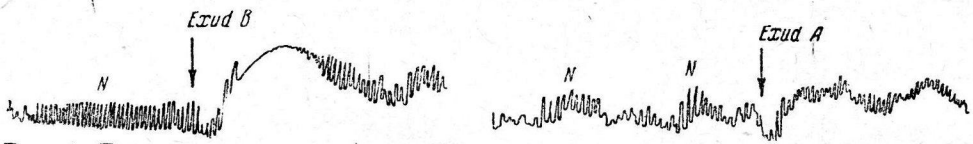


Рис. 4. Гемивегетативный синдром. Понижение функции симпатического нерва на «пораженной» стороне. Изолированный отрезок кишки.
N—жидкость Тирода. *B*—экссудат «пораженной» стороны. *A*—экссудат «нормальной» стороны.

Симпатикотропные свойства экссудатов и сыворотки доказываются фактом повышения кровяного давления, парасимпатикотропные—фактом понижения.

В качестве контроля исследовались на изолированном сердце лягушки жидкости с различным составом в смысле содержания солей K, Ca, Cl, а также сахара и pH, обнаруженным нами, в связи со сдвигами вегетативной нервной системы на обеих сторонах. Чисто химическая асимметрия не дает описанной выше асимметрии фармакодинамической. Экссудаты, взятые у больных без асимметрий, гуморальных асимметрий не проявляли.

Мы подвергли в первую очередь исследованию экссудаты, полученные на участках с разного рода вегетативными стигматизациями. Объяснялось это тем обстоятельством, что химические сдвиги в этих экссудатах бывали, согласно нашим прежним наблюдениям, наиболее заметно выраженными по сравнению с кровью, оттекающей из симметричных участков (например, рук) с различного характера вегетативной стигматизацией. Однако наши наблюдения убедили нас в том, что сыворотка крови, оттекающей от больной и здоровой конечностей, может оказаться

не менее эффективной в смысле специфичности ее действия на исследуемые биологические объекты (рис. 5).

Наши данные убеждают нас в том, что искомые нейрогуморальные вещества обладают достаточно выраженным специфическим эффектом, адекватным состоянию соответствующего вегетативного отрезка. Не менее выразительны одновременно проводившиеся исследования с одной и той же сывороткой больного на разных объектах. Не останавливаясь детальнее на добытом материале, хотелось бы также отметить отражение иногда даже отдельных нюансов в состоянии стигматизации и общего вегетативного фона на получавшихся кривых: например, смена «симпатикотонического состояния» «парасимпатикотоническим» и пр.

Сопоставление наших исследований с данными, полученными д-ром Аносовым у людей с вегетативным расстройством при гемисосудистых сдвигах, позволяет также сделать вывод о зависимости таких сосудистых периферических сдвигов от выработанных симпатико- и ваготропных веществ.

Не менее выразительны данные, полученные при комбинированном или, вернее, последовательном действии на изолированное сердце экссудатов или сыворотки и некоторых фармакологических веществ симпатико- и парасимпатикотропного характера. Добытые данные показывают, что физостигмин ослабляет или даже иногда снимает действие симпатикотропного вещества, атропин—парасимпатикотропного. Эрготамин может угнетать действие акцелераторного вещества, однако в зависимости от его количества в жидкости такое действие может быть незначительно выраженным, отсутствовать или даже усиливать действие этого вещества. Характерно то обстоятельство, что эзерин позволяет полнее выявить парасимпатикотропный эффект, обычно не проявляющийся ввиду нестойкости этого рода веществ (ацэтилхолиноподобного, по O. Loewi). Это последнее обстоятельство, равно как и ряд уже приведенных, говорит в пользу признания специфической природы описываемых нейрогуморальных факторов.

Особенно наглядно можно обнаружить специфические факторы в крови людей, в связи с вызыванием вегетативных рефлексов. Для этой цели мы пользовались пробой Aschner. Больному с выраженным феноменом Aschner, которому заранее впрыснут физостигмин в дозе 1—2 мг, производилось давление на глазные яблоки. Кровь бралась до, во время и вслед за проявлением феномена (замедление пульса).

Объект исследования—кровь; испытуемый индикатор—спинная мышца пьявки. Проявление феномена Aschner сопровождалось появлением в крови специфического парасимпатического вещества (рис. 6). Как видно из рис. 7, специфическое вещество при стоянии крови постепенно распадается. Вагусный эффект обнаружен также при действии сыворотки на переживающее сердце лягушки (рис. 8).

Выводы из наших наблюдений таковы:

1. Специфический характер действия экссудатов и сыворотки на исследуемые биологические объекты адекватен состоянию вегетативной нервной системы.

2. В контрольных опытах при взятии экссудатов или сыворотки у людей без наличия вегетативной асимметрии подобный эффект отсутствует.

3. При стоянии экссудатов и сыворотки с парасимпатикотропным веществом наступает относительно быстрая инактивация этих свойств.

4. Характерны взаимоотношения этих веществ с действием типичных вегетативных ядов.

5. Усиление или, вернее, более длительное сохранение действия парасимпатикотропного вещества наблюдается при наличии во взятом на исследование объекте (экссудате) эзерина.

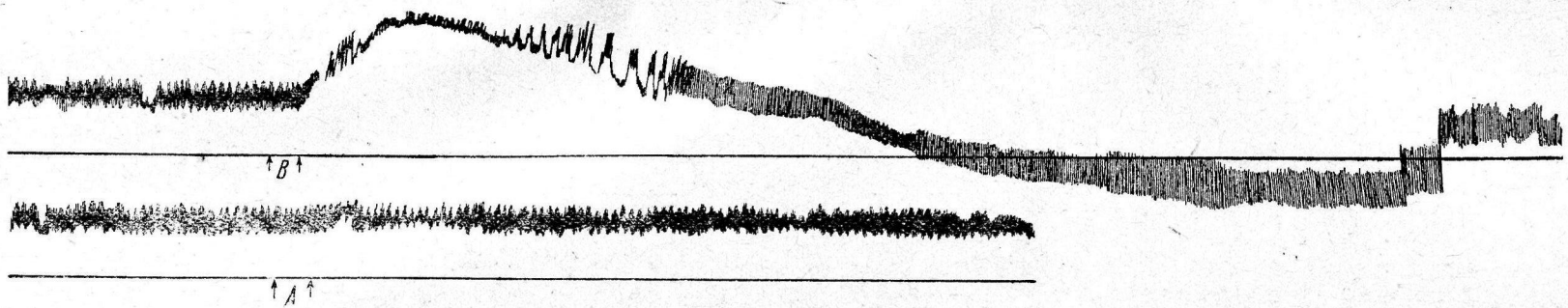


Рис. 5. Гемиплегия справа. Повышение функции симпатического нерва на «пораженной» стороне.
Кровяное давление кролика. *A*—сыворотка «нормальной» стороны. *B*—сыворотка «пораженной» стороны.

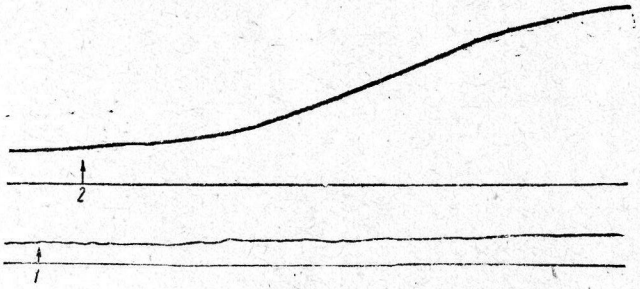


Рис. 6.
1. Кровь, взятая до феномена Ашчера. 2. Кровь, взятая во время проявления феномена Ашнера.

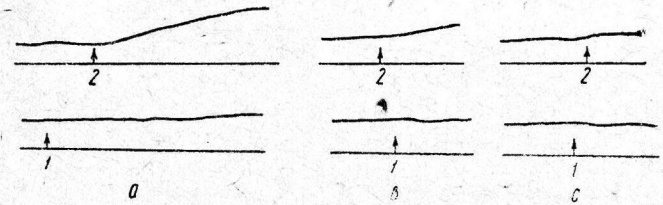


Рис. 7.
a 1. Кровь, взятая до ф. Ашнера. 2. Кровь, взятая во время ф. Ашнера.
b. Исследование тех же порций крови через 15′ после ее стояния.
c. Исследование тех же порций крови через 30′ после ее стояния.

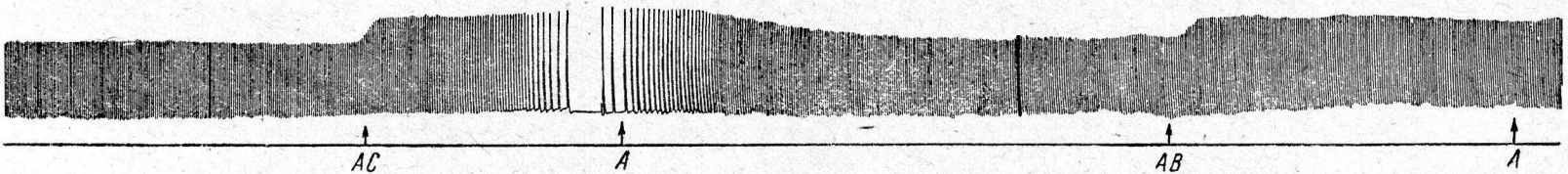


Рис. 8. Исследование сыворотки крови на переживающем сердце лягушки.
A, Рингер. *B*. Сыворотка крови до вызывания феномена Ашнера. *C*. Сыворотка крови, взятой во время феномена Ашнера.

6. Отмечается отсутствие подобного специфического симпатико- и парасимпатикотропного эффекта на одной стороне при пропускании через изолированные органы растворов Рингера с различным содержанием солей и характером pH, соответствующим тем химическим сдвигам, какие были ранее обнаружены нами в экссудатах пузырей, взятых с мест с различной вегетативной стигматизацией.

7. Закономерность сдвигов соответствует состоянию вегетативной нервной системы и сохраняется при различных, сопутствующих вегетативных, моторных и сенсорных расстройствах. Закономерности химического характера (солевые, углеводные, белковые и др. сдвиги), видимо, создают тот фон, на котором эти специфические вещества проявляют свое воздействие на периферию.

8. Проявление вегетативного рефлекса—феномена Aschner — должно быть связано с появлением в крови специфического парасимпатикотропного вещества.

На основании данных нашего исследования можно заключить, что в организме человека следует считать доказанным наличие специфических нейрогуморальных факторов гормонального характера, адекватных функций вегетативной нервной системы и легко обнаруживаемых в крови при вегетативных расстройствах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альперн, Доклад на XV Международном конгрессе в Ленинграде.— 2. Альперн, Аносов и Закривидорога, Экспериментальная медицина, № 4, 1935.

HUMORAL FACTORS OF THE VEGETATIVE NERVOUS REGULATION

D. E. Alpern

Kharkov

In this work the results of observations on people with vegetative asymmetry arising in the field of organic and functional diseses of the nervous system are given. In this group were patients with hemi-vegetative syndromes, occurring in connection with infections of the internal capsule, premotor zone, subcortical nodes, in connection with syringomyelia, and also diseases of the peripheral nervous system—plexitis, causalgia, radiculitis, traumata of the nerves and others.

Exudates of cysts from cantharides plasters, and also blood flowing out of asymmetric sections, were investigated in the following biological objects: isolated heart of frogs, intestinal section and blood pressure of rabbits.

Judging by the results obtained it can be asserted that the investigated exudates and blood contain specific substances of a sympathico- or parasympathico tropic character, adequate for the state ot the vegetative nervous system of the given sections. The characteristic interrelations of these substances with the action of typical vegetative poisons, the activation of parasympathicotropic substances by means of eserine, their inactivation upon the standing of the liquid, and so on, indicate that we are here concerned with chemical mediators of the function of the vegetative nervous system.

The general conclusion is as follows: in the human organism there has been demonstrated for the first time the presence of specific neurohumoral factors, adequate for the functioning of the vegetative nervous system and easily observed in the blood during vegetative disturbances.

О ДЕЙСТВИИ ТЕТРАМЕТИЛАММОНИЯ НА ХИМИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ КАРОТИДНЫХ СИНУСОВ

С. Н. Асратян

Ленинград

Поступила в редакцию 13.II. 1937 г.

После того как C. Heymans со своими сотрудниками установили, что каротидные синусы обладают особой химической чувствительностью, различными авторами было исследовано и установлено участие рефлексов с каротидных синусов в действии на дыхание многих ядов. Среди этих ядов видное место занимает группа никотина, на что обратили уже внимание Mercier, Rizzo и Delphaut (1). Основной фармакологической особенностью ядов этой группы является их избирательное действие на вегетативные ганглии и на мозговой слой надпочечника. Известно, что подобным же действием обладают соли четвертичных аммониевых оснований и, в частности, соли тетраметиламмония [Burn and Dale (2)].

Это побудило нас исследовать действие указанного яда на химические рецепторы каротидных синусов и выяснить, принимают ли рефлексы с синусов участие в действии его на дыхание. Мы применяли иодистый тетраметиламмоний (Т. М. А.).

В части опытов Т. М. А. вводился внутривенно децеребрированным кошкам до и после новокаинизации обоих каротидных синусов. Новокаинизация производилась путем инъекции в клетчатку, окружающую синусы, 1% новокаина. Дозы Т. М. А. (0,002—0,01 мг на 1 кг веса), вызывающие при неповрежденной иннервации синусов сильное возбуждение дыхания, вслед за новокаинизацией синусов дают весьма слабый эффект или вовсе остаются без эффекта. Если же выждать достаточно длительное время, чтобы новокаин резорбировался и анестезирующее действие его прекратилось, вновь введенный Т. М. А. вызывает то же возбуждение дыхания, как и до новокаинизации (рис. 1). Далее нами были поставлены опыты с внутривенным введением различных доз Т. М. А. децеребрированным кошкам, у которых оба каротидных синуса были денервированы и оба n.n. vagi перерезаны, т. е. при исключении основных сосудистых рефлексогенных зон. Эти опыты показали, что непосредственное действие Т. М. А. на дыхательный центр—угнетение—особенно сильно выражено при введении сравнительно больших доз (0,05 мг на 1 кг веса и выше). Этому угнетению лишь в некоторых случаях предшествовало небольшое возбуждение.

Высокая чувствительность химических рецепторов каротидных синусов к Т. М. А. ясно проявилась в опытах с перфузией изолированного синуса по Heymans (3).

Опыты были поставлены также на децеребрированных кошках, изолировался один из синусов и перфузия производилась из склянки Мариотта рингер-локковской жидкостью со скоростью протекания 30—50 $см^3$ в 1 мин. Техника изоляции синуса у децеребрированной кошки разрабо-

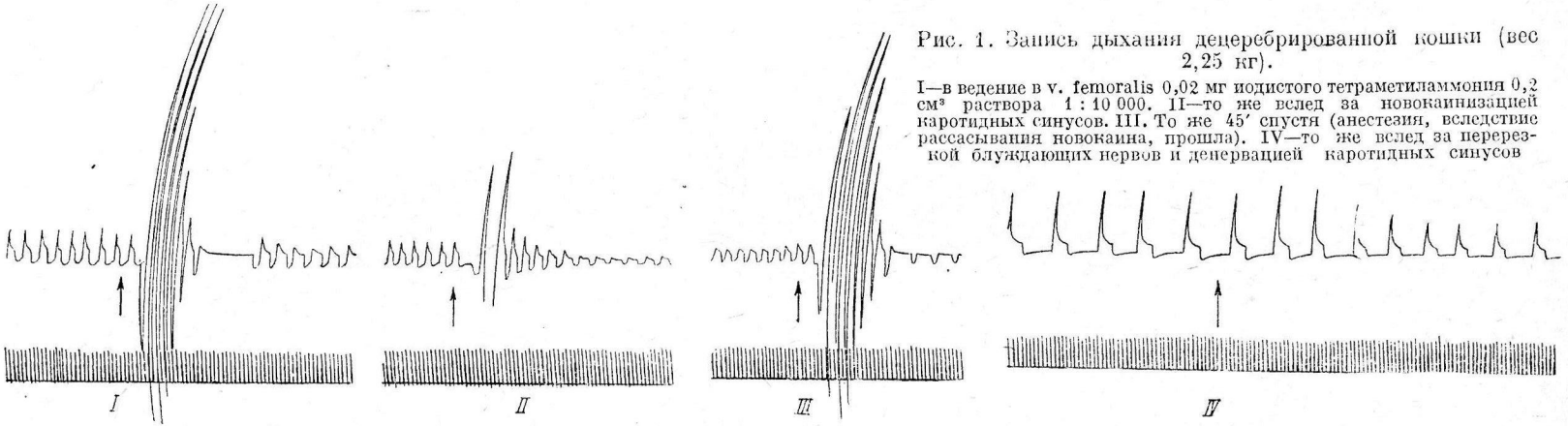


Рис. 1. Запись дыхания децеребрированной кошки (вес 2,25 кг).

I—в ведение в v. femoralis 0,02 мг иодистого тетраметиламмония 0,2 см³ раствора 1 : 10 000. II—то же вслед за новокаинизацией каротидных синусов. III. То же 45′ спустя (анестезия, вследствие рассасывания новокаина, прошла). IV—то же вслед за перерезкой блуждающих нервов и денервацией каротидных синусов

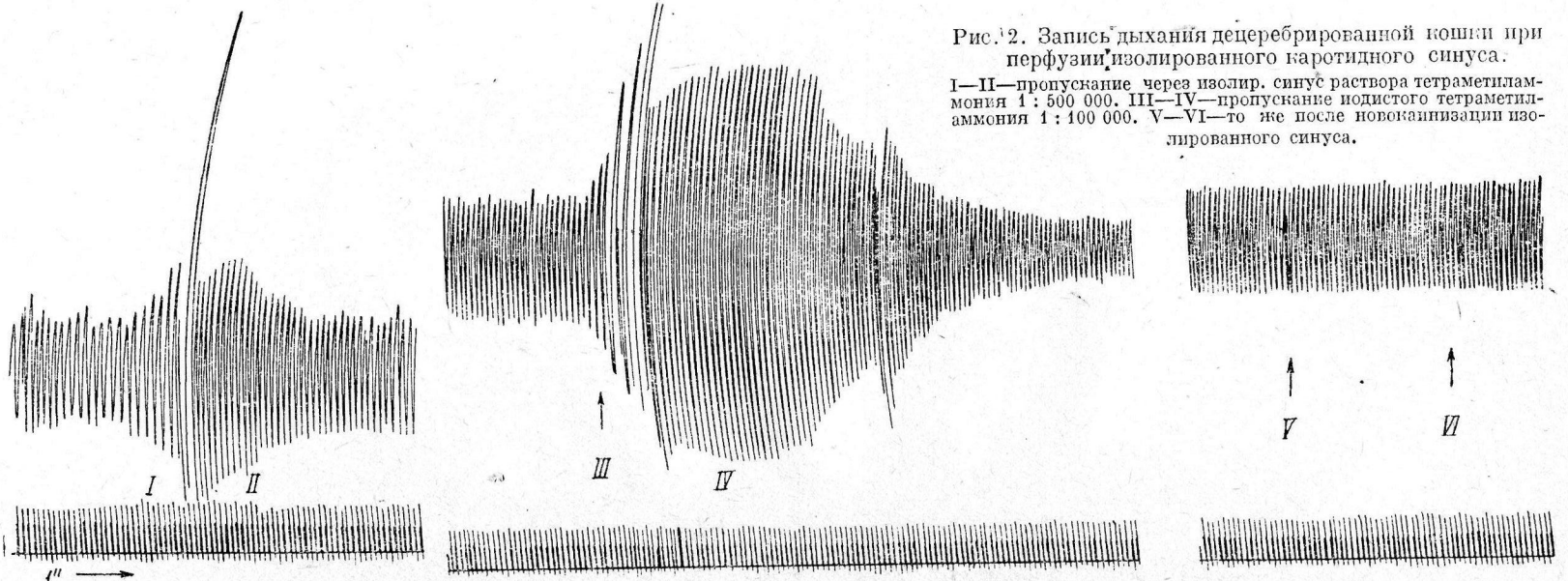


Рис. 2. Запись дыхания децеребрированной кошки при перфузии изолированного каротидного синуса.

I—II—пропускание через изолир. синус раствора тетраметиламмония 1 : 500 000. III—IV—пропускание иодистого тетраметиламмония 1 : 100 000. V—VI—то же после новокаинизации изолированного синуса.

тана в нашей лаборатории и описана Н. Г. Поляковым (4). При смене чистой жидкости Рингер-Локка на раствор Т. М. А. (1 : 10 млн. и крепче) наблюдалось возбуждение дыхания. После новокаинизации изолированного синуса пропущенный через него Т. М. А. уже не вызывает возбуждения дыхания, что с несомненностью доказывает рефлекторный характер этого эффекта (рис. 2). При длительной перфузии Т. М. А., подобно другим ганглионарным ядам [Асратян (5)], вызывает после начального возбуждения угнетение химических рецепторов каротидных синусов.

Избирательное действие тетраметиламмония на химические рецепторы каротидных синусов подтверждает общую закономерность, на которую было указано в докладе Аничкова, Закусова, Кузнецова и Пюлякова на XV Международном конгрессе физиологов (6) и согласно которой имеется большое сходство в действии ядов на вегетативные ганглии и мозговой слой надпочечника, с одной стороны, и на каротидный гломулус—с другой. Это сходство говорит в пользу взгляда Kohn (7) об общности происхождения и структуры ткани гломулуса с хромаффиновой тканью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mercier F., Rizzo C. et Delphaut G., C. r. Soc. Biol., *115*, p. 546, 1934.—2. Burn and Dale, Journ. of Pharmac. and exp. Therapy, *6*, 417, 1915.—3. Heymans C., Bouckaert J. J. et Regniers P., Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique, Paris, 1933.—4. Поляков Н. Г., Рефлексы на дыхание при действии ваготропных ядов на область каротидного синуса, Дисс., Ленинград, 1935.—5. Асратян С. Н., Действие ганглионарных ядов на изолированный каротидный синус, Дисс., 1936; Автореферат, Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, II, в. 6, 1936.—6. Закусов, Кузнецов и Поляков, XV Международный конгресс физиологов, Тезисы сообщений, стр. 10, 1935.—7. Kohn A., Arch. f. mikr. Anatomie, 56, 1900.

L'ACTION DU TÉTRAMETHYLAMMONIUM SUR LES RÉCEPTEURS CHIMIQUES DES SINUS CAROTIDIENS

S. N. Hasratian

Léningrad

Dans une partie des expériences la iodure de tétramethylammonium (T.M.A.) fut introduite intraveineusement à des chats décérébrés avant et après l'anesthésie (novocaïne) des sinus carotidiens. Les doses de T.M.A. qui provoquent une excitation intense de la respiration, les sinus restant intacts, ne produisent après l'anesthésie des sinus qu'un effet faible ou n'en produisent aucun. Les expériences exécutées sur des chats aux pneumogastriques sectionnés et les sinus énervés, démontrent que c'est l'inhibition qui est l'action directe principale du T.M.A. sur le centre respiratoire (fig. 1). Ce n'est que dans quelques cas que la dépression est précédée d'une excitation peu marquée.

La haute sensibilité des récepteurs sino-carotidiens au T.M.A. se manifesta nettement dans les expériences avec perfusion du sinus isolé (technique de C. Heymans). Ces expériences furent aussi exécutées sur des chats décérébrés avec l'un des sinus isolé et perfusé à la solution de Ringer-Locke. La perfusion du sinus avec des solutions de T.M.A. (1 : 10 000 000 et au-delà) provoquent une excitation de la respiration réflexe (fig. 2).

L'action élective du T.M.A sur les récepteurs chimiques des sinus carotidiens confirme la règle générale d'après laquelle il existe une grande ressemblance entre l'action des poisons sur les ganglions végétatifs et la substance médullaire de la glande surrénale d'une part, et sur le glomule carotidien, de l'autre. Cette ressemblance vient à l'appui de l'opinion, émise par Kohn sur l'origine et la structure communes du tissu du glomule carotidien et des tissus chromaffins.

НЕКОТОРЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ НАД СОБАКАМИ, ЛИШЕННЫМИ КОРЫ БОЛЬШОГО МОЗГА

Эзрас Асратян

Из сектора физиологии центральной нервной системы Института мозга им. В. М. Бехтерева

Поступила в редакцию 29.I.1937 г.

Мастерски очерченная Goltz (1) картина жизненных отправлений собак, лишенных коры большого мозга, до сих пор остается непревзойденной в физиологии по своей точности наблюдения, по своей подробности описания и по глубине анализа наблюденных явлений, хотя она и имеет за собой больше чем сорокапятилетнюю давность. Следующие за Goltz исследователи этого вопроса [Rothmann (2), Зеленый (3), Karplus u. Kreidl (4), Trendelenburg (5), Rademaker (6) и др.] своими наблюдениями и исследованиями главным образом подтвердили данные Goltz. Пополнения и добавления, сделанные некоторыми из них, касаются лишь деталей и большего уточнения некоторых сторон жизненных отправлений высших животных, лишенных коры большого мозга. В этом плане следует особо отметить интересные работы Зеленого и сотрудников, направленные к изучению возможности выработки новых навыков у бескорковых собак более тонким и точным методом, чем это сделал Goltz,—методом условных рефлексов Павлова. Следует отметить очень ценные наблюдения, сделанные Зеленым над некоторыми своими бескорковыми собаками относительно того, что у последних сохраняются половые рефлексы и наклонность к игре. Следует упомянуть также работы Rademaker, показывающие, что реакции Magnetreaktion, Stehbereitschaft[1] и коррекции ряда особо ненормальных положений конечностей, имеющие условнорефлекторное происхождение, обусловлены наличием коры большого мозга у собак.

За последние два года по ходу своей работы в области изучения пластичности нервной системы я имел возможность сделать ряд наблюдений над довольно большим числом собак, оперативно лишенных коры большого мозга. Эти наблюдения, как мне кажется, имеют некоторую ценность и также могут послужить в качестве дополнения и детализации к очерченной Goltz картине жизненных отправлений бескорковых собак. Кратким описанием этих наблюдений я займусь в дальнейшем изложении.

По примеру Goltz декортикацию большого мозга я производил в два приема: сначала удалял кору одного полушария, а затем, некоторое время

[1] Под Magnetreaktion Rademaker подразумевает способность животного экстензировать согнутую конечность, когда к ее пальцам прикасаются каким-нибудь предметом, и экстензированной конечностью следовать за движением прикасающегося предмета; под Stehbereitschaf—способность животного упираться на подставку конечностями и экстензировать их, когда при висячем положении в воздухе какая-нибудь часть его тела (хвост или морда) приводится в соприкосновение с этой подставкой или при виде подставки животным.

спустя после первой операции, удалял кору второго полушария. Благодаря некоторым методическим нововведениям, направленным к уменьшению кровотечения как в процессе операции, так и после операции, удалось достигнуть не только большого процента выживаемости собак после удаления коры обоих полушарий, но сравнительно быстрой поправки собак после операции и значительного укорочения периода, названного Goltz периодом побочных явлений (Nebenerscheinungen). Так, почти все собаки, оперированные мною, на второй же день после удаления коры второго полушария самостоятельно лакают молоко или воду, многие на второй, а некоторые на третий день, стоят, делают координированные шаги.

Под моим наблюдением были следующие бескорковые собаки (см. таблицу):

№№ по пор.	Кличка собаки	Приблизительный возраст (годы)	Промежуток между первой и второй операциями (дни)	Продолжительность жизни после второй операции (дни)	Примечания
1	Волчок	$1^1/_2$—2	167	25	Погибла от добавочной операции
2	Серенада	2—3	178	107	Погибла от плохого ухода и истощения
3	Снежинка	1—$1^1/_2$	30	70	Погибла от воспаления легких
4	Симпатия	1—$1^1/_2$	53	250	Погибла от воспаления легких
5	Пушок	$1^1/_2$—2	57	237	Погибла от какой-то невыясненной эпидемии
6	Красавица	4—5	77	117	То же
7	Аддис	4—5	27	37	Погибла внезапно
8	Плош	1—$1^1/_2$	30	17	То же
9	Тузик	4—5	68	13	Погибла от нагноения раны
10	Шарик	2—3	38	211	Погибла от плохого ухода, кахексии
11	Усик	1	128	8	Погибла от вторичного кровотечения после удара головы
12	Беженка	5—6	51	—	Собака еще жива
13	Тахиц	7—8	36	—	То же
14	Белая	2—3	52	26	Погибла от простуды
15	Радиус	2—3	37	—	Еще жива
16	Орлик	8—9	101	—	То же

Первое явление, привлекшее мое внимание, было нарушение регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, наблюдаемое у собак в первые 7—13 дней после удаления коры второго полушария. В общих чертах картина этих нарушений заключается в следующем:

Стоит этим бескорковым собакам в течение каких-нибудь 1—2 мин. сделать несколько шагов по комнате или усилия и движения скелетной мускулатуры, чтобы у них началась резко выраженная и длительная одышка, т. е. резкое учащение и усиление деятельности сердца, резкое учащение дыхательной ритмики, сопровождающееся высовыванием языка,

широким раскрыванием пасти и усилением саливации. При этом собаки стоят с широко расставленными конечностями и перестают двигаться. Эти сдвиги в точности совпадают со сдвигами в сердечно-сосудистой и дыхательной системах нормальных собак после длительного бега или после выполнения какой-нибудь другой тяжелой мышечной работы, а также при перегревании тела.

То, что такого рода резкий сдвиг в деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем у бескорковых собак в первые дни после операции получается при совершенно ничтожной мышечной работе, а также то, что эти сдвиги обладают большой длительностью и инерцией (иногда они длятся 20—25 мин. и больше, если даже собаки уложены в мягкую люльку после мышечных усилий), заставляют думать, что в регуляции деятельности первичных центральных нервных аппаратов сердечно-сосудистой и дыхательной систем кора большого мозга принимает значительное участие, точно так же, как она принимает участие в регуляции деятельности соматических функций организма. Говоря иначе, в результате декортикации получается какая-то своеобразная временная астения центральных рефлекторных аппаратов как соматических, так и вегетативных систем. Характерно, что чем короче промежуток времени между полушарными операциями, тем это явление выступает резче и ярче.

Мне кажется, что на нарушения вегетативных функций после удаления коры большого мозга указывают также следующие наблюдения.

У большинства бескорковых собак в течение всей их жизни наблюдается значительное нарушение теплорегуляции, а также некоторое изменение со стороны деятельности желудочно-кишечного тракта (запоры). У них наблюдается также уменьшение силы сопротивления тканей к патогенным факторам и ослабление силы преодоления патологических изменений (наружные раны, инфекции и т. п.). Судя по всему, у этих собак изменяется также общий обмен веществ; несмотря на усиленное кормление, все эти собаки склонны к исхуданию. У многих из них обнаруживаются более или менее стойкие трофические нарушения покровных тканей тела.

Осуществляется ли эта корковая регуляция функции нижележащих отделов ц. н. с. только путем условнорефлекторной деятельности коры, как это ярко выступает из простого факта образования условных рефлексов на деятельность органов с соматической и с автономной иннервацией, путем ли специальных точно локализованных корковых центров для автономной и соматической систем раздельно (Landois, Бехтерев, Fulton и др.), или же она осуществляется другими «механизмами», в частности, путем общетрофического влияния коры на нижележащие автономные и соматические аппараты [Асратян (7)],—все это вопросы, которые пока что не имеют решающего ответа. Мне представляется, однако, правдоподобным последнее предположение. Если бы упомянутое стеническое влияние коры осуществлялось условнорефлекторным воздействием или под влиянием высших, специальных, точно и точечно локализованных центров, то законно было бы ожидать таких сдвигов и после частичных экстирпаций, чего на самом деле не бывает. Раз кора осуществляет эту регуляцию не дробными своими составными частями, а как целостный, единый орган, то законно предполагать, что в указанных случаях речь идет об общетрофическом, стеническом в понимании Luciani, влиянии коры на нижележащие соматические и автономные нервные аппараты. Считаю не лишним здесь упомянуть, что сделанные мной несколько лет тому назад другие исследования позволили мне тогда еще притти к аналогичному взгляду об общетрофическом влиянии коры на центры автономной нервной системы.

Второе наблюдение над моими бескорковыми собаками относится к характеристике некоторых основных черт индивидуальных особенностей этих животных до и после операции. Уже старые факты других исследователей говорят о том, что основные биологические особенности животных сохраняются и после экстирпации коры обоих полушарий. Как образно говорят, птицы остаются птицами, кошки остаются кошками, собаки остаются собаками даже после удаления коры обоих полушарий большого мозга.

Мои наблюдения, сделанные над перечисленными выше бескорковыми собаками в течение сравнительно компактного отрезка времени (что дало возможность сделать сравнение), позволяют утверждать, что после декортикации большого мозга у собак сохраняются не только видовые биологические особенности, но и некоторые основные черты из индивидуальных особенностей собак. В этом плане мои наблюдения коснулись следующих конкретных сторон этих особенностей: обжорливости собак, общей подвижности и характера общей реакции на сторонние, преимущественно тактильные раздражения.

Прежде всего я должен сказать, что мои данные относительно самостоятельного захвата, разжевывания и проглатывания пищи бескорковыми собаками, после того как пища приводится в соприкосновение с их ртом, целиком гармонируют с данными Goltz. Об этом я говорю потому, что на основании более поздних работ по этому вопросу, иногда, и как будто без достаточного основания, можно встретить в литературе ложное представление об отправлениях бескорковых собак и в этом отношении, именно представление, будто эти собаки неспособны брать пищу самостоятельно и что они проглатывают только тогда, когда кладут пищу им в рот. Однако имеются индивидуальные вариации как у нормальных, так и у бескорковых собак. Мои наблюдения совершенно согласно позволяют сказать, что разница в этом аспекте, т. е. в общем характере отношения собаки к пище в смысле жадности, в смысле активности захвата пищи сохраняется и после декортикации большого мозга.

Собаки, которые не особенно жадно ели в норме, после декортикации большого мозга остаются такими же. Собаки же, которые в норме отличались большой жадностью к пище, жадными оставались также и после названной операции. Само собой разумеется, что и в одном и в другом случае общая активность или сила реакции значительно снижается как во всех других функциях организма, так и в отношении собак к пище. Речь идет об относительной разнице между различными собаками, которая и сохраняется. Правда, изменения общей упитанности, состояние здоровья и другие моменты влияют на силу реакции каждой из собак к пище, и этим самым могут иногда запутать картину, но при приблизительно равных условиях указанная индивидуальная разница сохраняет свою силу.

Из моих собак как в норме, так и после декортикации большого мозга отличались особой жадностью Волчок, Симпатия, Аддис, Плош, Жан, Усик; собаки Красавица, Тузик, Белая, Снежинка отличались нерезко выраженной активностью к пище; остальные занимали промежуточные положения.

Наблюдения относительно общей подвижности собак до и после декортикации большого мозга также представляют интерес. Я не хочу здесь вдаваться в поиски причин, почему одни собаки в норме бывают более подвижными и вертлявыми, другие—менее подвижными, почему одни собаки бывают злыми, агрессивными, другие—сравнительно спокойными, ласковыми. Эти индивидуальные особенности, несомненно, производные, очень сложного характера. Они, несомненно, обусловлены как моментами прирожденного порядка (типовые особенности нервной системы), так и мо-

ментами приобретенного порядка (жизненный опыт, воспитание собак). Несомненно, что в этом деле играют роль также возраст собаки, состояние здоровья, порода собаки и ряд других моментов. Я хотел только зарегистрировать точный факт, что разница в общей подвижности и вертлявости собак в норме сохраняется в общих чертах также после декортикации их большого мозга, хотя в общем степень подвижности всех собак значительно снижается после названной операции. В этом отношении из моих собак до и после декортикации особой подвижностью отличались: Симпатия, Пушок, Усик, Шар, Аддис, а малой подвижностью— Красавица, Тузик, Жан, Серенада; остальные занимали промежуточные места.

Зеленый описал бескорковую собаку, которая даже играла. Он ставит это в связь с возрастом собаки (она была лишена коры одного полушария большого мозга, когда ей было 6 месяцев от роду, а второго полушария, когда ей было 14 месяцев). Я совершенно не сомневаюсь, что возраст, состояние здоровья, возможно, даже порода собаки, имеют значение для общей подвижности. Я не имею возможности входить в детали на основании накопленного до сих пор материала, но ставить общую подвижность моих собак в зависимость только от возраста я не могу.

Считаю нужным сказать несколько слов о характере и силе реактивности собак к тактильным раздражениям до и после декортикации большого мозга. В этом вопросе, правда, критерием оценки послужат грубые наблюдения за общей реакцией собак, в особенности на упорные [illegible] ные раздражения, но все же даже при этом удалось сделать ряд точных наблюдений. Из наших собак Пушок, Тузик, в значительной мере Симпатия и Красавица в норме были довольно злыми собаками. Они не очень любили, когда их щекотали или слегка прищемляли какое-нибудь место кожи. Они же после названной операции лаяли, ворчали, показывали зубы и даже делали попытки кусаться, когда их настоятельно беспокоили взятием на руки, щекоткой или щипанием. Остальные собаки не отличались в норме особой реактивностью в этом отношении; таковыми и остались после операции.

На основании сделанных наблюдений я вовсе не намерен утверждать, что названные индивидуальные особенности целиком обусловливаются подкорковыми нервными образованиями и что кора большого мозга не принимает в них никакого участия или не в состоянии их основательно переделывать. Больше того, не исключена возможность, что некоторые из них в основном берут начало и формируются в коре, а затем «перекочевывают» в подкорковые узлы. Не исключена, однако, также возможность, что они являются функциональными особенностями этих узлов sui generis. Все это пока предположения, которые для своих уточнений и конкретизации нуждаются в дальнейшем экспериментировании.

Третье наблюдение над моими бескорковыми собаками относится к характеру наркотизации. Дело в том, что в связи с моей работой по пластичности нервной системы, я некоторых моих бескорковых собак подверг одно- и двукратной операции (Волчок, Симпатия, Пушок, Усик). Морфий в 1% и 2% растворе вызывал у них рвотные движения, одышку и общее расслабление организма. При дальнейшей наркотизации эфиро-хлороформной смесью у всех этих собак, хотя и в более слабо выраженном, чем у нормальных, но в совершенно четком виде, выступает фаза возбуждения, которая дальше сменяется фазой глубокого наркоза.

Я далек от мысли на основании сделанных наблюдений оспаривать правильность теории Schmiedeberg и др., объясняющей фазу возбуждения при наркотизации как последствие ослабления задерживающих влияний с высших корковых центров на нижележащие центры. Я думаю,

однако, что приведенные наблюдения дают основание допустить, по крайней мере, два предположения даже в пределах названной теории наркоза: 1) или фаза возбуждения нормальных животных является сочетанным эффектом одновременного угнетения высших центров и возбуждения нижележащих нервных аппаратов, 2) или же после декортикации большого мозга происходят такие сдвиги в общем арсенале центральной нервной системы, что наркоз сначала возбуждает, затем уже угнетает оставшиеся части центральной нервной системы. Воспалительная реакция при этом бывает слабее выражена, чем в норме, а иногда от ничтожных ран получаются общие инфекции организма.

Хотелось закончить статью несколькими беглыми замечаниями. Прежде всего следует сказать, что бескорковые собаки являются очень уязвимыми животными по отношению ко всякого рода вредоносным влияниям (холод, инфекция, отравление недоброкачественной пищей и др.) и что сопротивляемость организма по отношению к этим влияниям значительно понижена. Затем, изредка у них наблюдаются трофические расстройства кожи и подкожных образований. К этому надо добавить еще, что, как эти спонтанно возникшие изъязвления, так и изъязвления механического порядка у них для заживления требуют значительно большего времени, чем у нормальных животных. Воспалительная реакция при этом бывает слабее выражена, чем в норме, а иногда от ничтожных ран получаются общие инфекции организма.

Хотелось бы указать еще на одно замечательное явление, впервые наблюденное еще Goltz. Речь идет об утолщении твердой мозговой оболочки после операции. После удаления коры полушарий я обыкновенно сшиваю твердую мозговую оболочку. Выясняется, что несколько месяцев спустя эта тонкая оболочка так мощно утолщается, иногда достигая 9—10 мм толщины и приобретая при этом свойство хрящевой ткани, что превращается в хорошую защитную покрышку для нижележащих мозговых образований. Характерно, что при удалении одного полушария часто наблюдается также заметное утолщение твердой мозговой оболочки и на здоровой стороне, что обнаруживается при удалении второго полушария.

В общем подробная характеристика моих бескорковых собак целиком вмещается в рамки того подробного описания, которое было дано Goltz около полувека тому назад. Это, в частности, относится к балансу сна и бодрствования у этих собак. Три собаки Goltz в этом отношении показали то отклонение от нормальных собак, что смена фаз бодрствования и сна участились и бескорковые собаки больше нормальных ходили и бродили при бодрствовании. Следует отметить, что Goltz даже этому последнему моменту приписывает исхудание бескорковых собак, что едва ли можно считать правильным. Собаки же Зеленого большую часть времени проводили во сне. Пробуждались они от голода и надобности мочиться и испражняться. Мои собаки в этом отношении целиком походили на собак Goltz.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goltz F., Pflügers Archiv, *51*, 1892.—2. Rothmann M., Zentralbl. f. Physiol., *22*, 1908.—3. Зеленый Г. П., Труды Общества русских врачей, 1912.—4. Karplus u. Kreldi, Zentralbl. f. Physiol., *25*, 1912.—5. Trendelenburg W., Zeitschr. f. Biologie, *65*, 1914.—6. Rademaker, Das Stehen, Berlin, 1931.—7. Эврас Асратян, Труды V Кавказского съезда физиологов, 1934.

SOME OBSERVATIONS ON DECORTICATE DOGS

Ezras Asratian

From the Section of Physiology of the Central Nervous System at the Bekhterev Brain Institute, Leningrad

Summary

I have had 16 decorticate dogs under observation for more than three years. Parallel with my main work (on the problem of the plasticity of the central nervous system) a series of general observations were made. These observations may be of some interest and may add to the excellent and hitherto unsurpassed interpretation of the vital functions of decorticate dogs, made half a century ago by Goltz. First of all, we may point out that due to certain improvements in operation technique, we have succeeded in markedly increasing the percentage of survivals and, at the same time, in considerably shortening the period of the so-called secondary phenomena.

The first observation was concerned with changes occuring in the sphere of vegetative functions after extirpation. Upon the slightest amount of muscular work, especially during the first 7—13 days following the operation, the dogs showed a prolonged shortness of breath (a pronounced increase in heart beats and respiration). Chronic disturbances in temperature regulation, some changes in the intestinal tract (constipation), a lowered resistance of the tissues toward pathogenic factors and a lesser capacity for overcoming pathological alterations (external wounds, infections) were also noted.

The second observation concerns some simple individual traits of the dogs after operation. The differences between greedy and apathetic dogs, active and lazy ones, readily reacting and slowly reacting to tactile stimulations are preserved after the operation, though the absolute values of these reactions are lowered.

The third observation concerns the reaction of the dogs to narcosis (four of the dogs after decortication were subjected to further operations). Morphine leads to the same reactions as in normal dogs (vomiting, panting, general weakness etc.). Ether-chloroform narcosis causes an earlier rise of the excitation phase, though it is weaker than in the case of normal dogs, followed by the phase of deep narcosis.

With reference to the balance between sleep and wakefulness, the capacity for independent seizure, chewing and swallowing of food and all the other vital functions, the dogs behaved similarly to Goltz's dog.

FACTORS WHICH INFLUENCE THE OXYGEN SUPPLY OF THE BRAIN AT BIRTH

J. Barcraft, D. H. Barron, K. Kramer and *G. A. Millikan*

Cambridge

In considering the transition of the mammal from the foetal to the neonatal environment, in respect of oxygen a host of questions naturally arise. How long does the change take? How does the organism react to its new environment? and so forth.

Towards the end of pregnancy the sheep embryo has, in its carotid blood, oxygen to the saturation of about 40%,—a figure which must be taken as being subject to considerable variation.

The normal saturation of blood in the carotid artery of the mother is in the region of 95%. The alteration from 40 or 50 to 95% occurs when the lamb ceases from placental respiration and becomes an air breathing organism. How long is required for this rise in saturation of the blood to take place? In estimating the time required for the arterial blood to acquire its normal saturation, we have been able to obtain a continuous register of the oxygen saturation of the carotid blood by Kramer's method (1934). This record is obtained by projecting a beam from a small lamp through the blood (fig. 1); this beam passes also through a colour filter of suitable wave length and falls on a photoelectric cell. The wave length is selected so that if and when the haemoglobin becomes reduced, the light becomes proportionately obscured.

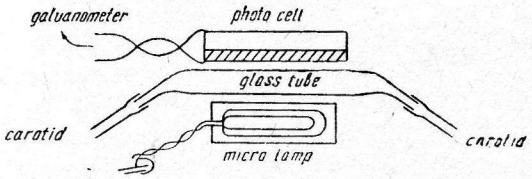


Fig. 1. Diagram of method of recording continuously the oxygen saturation of foetal blood. The «oxygen unit» consists of a micro lamp and photo cell on opposite sides of a glass tube which is cannulated into the carotid of the foetus. The galvanometer deflections are recorded photographically.

Let me say at once that the interval of time between the tying of the cord and the attainment of 95% saturation by the carotid blood has varied greatly in different experiments. But if we are unable to state a definite time, we have at least learned something about the factors upon which it depends and can say something about the potentialities of the subject.

Let us take as examples the offspring of sheep 76 and 93. The first had a rather difficult passage into life and the second a singularly easy one.

In the case of sheep 76, the record shows the oxygen saturation before the cord was tied to be between 30 and 40%, nearer the former than the latter (fig. 2). When the cord was tied, the saturation fell gradually until in about 2 minutes the blood was practically devoid of oxygen. This was notwithstanding that the lamb had given a number of gasps which are shown on the respiration tracing. The effect of each gasp may be seen on the oxy-

gen record as a rise of a few per cent (less than 10). From that until about $3^3/_4$ min. after tying the cord, the respiration maintained the saturation at 20 to 30% after which the breathing altered from a series of gasps to one of groups of respirations, the members of each group following one another in rapid succession. The saturation was now in the region of 70%.

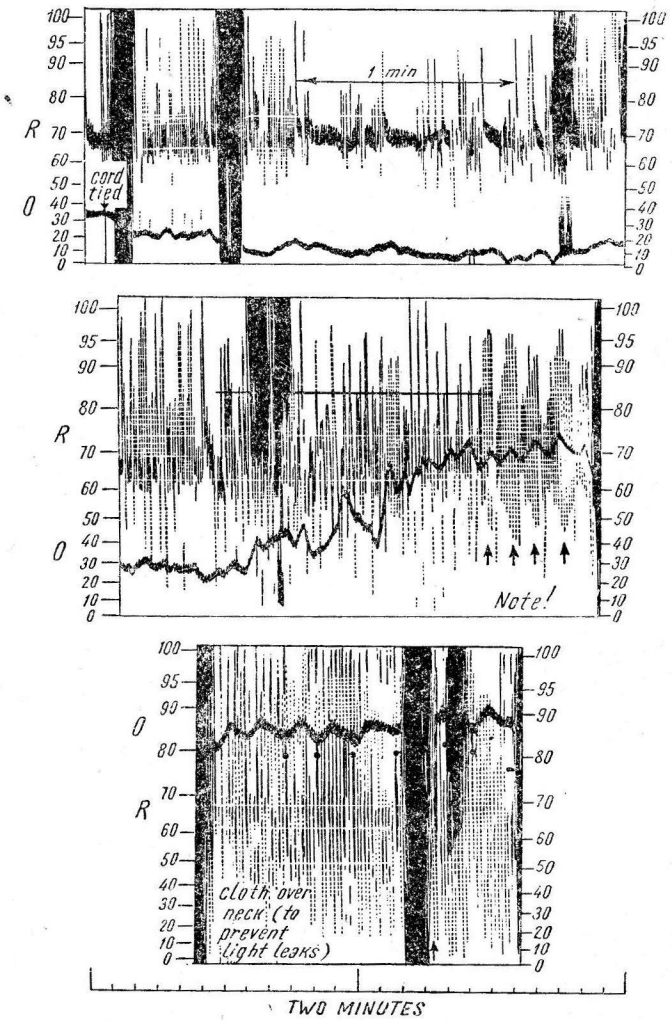


Fig. 2. Respiration and oxygen saturation of carotid blood of lamb before and after birth; sheep 76. Vertical scale: percentage saturation with oxygen. *O*—oxygen record; *R*—respiration (major oscillations) and pulse (minor oscillations). Approx. 30 sec. elapsed between parts 2 and 3.

Not until nearly 10 minutes after tying the cord did the saturation rise to 90%. This lamb, which was born with such difficulty, did not live long. Three quarters of an hour after birth the saturation in its carotid blood was only 52%; it died during the following night.

Let us now make a digression. The respiration tracing shows oscillations of two degrees, major and minor: the latter are very regular, at a rate of about 170 per minute, and signify heart beats; the former represent respiratory efforts.

Let us say a word as to the type of respiration. When the foetus has attained to term, it seems capable of respiration of two types. The first

type of respiratory movement seems to be due to asphyxia and is of the gasping type. As a rule, under urethane this is the only type of respiration seen. After pinching the cord, perhaps in about a minute's time, the foetus gives a gasp; this is followed by another, and in favourable cases the gasps

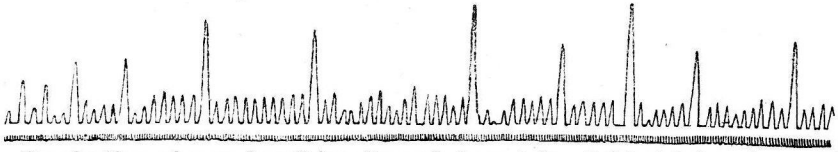


Fig. 3. Respiration of man breathing through long tube. Subject lying down. Time in seconds. (Haldane, Meakins and Priestley.)

succeed one another with increasing frequency until a respiratory rhythm is established. As we shall see later, this sequence will take place even with the vagi cut.

The second type is relatively rapid and shallow; it appears often as a response to stimulation of the body surface. We have no reason to point to any single kind of skin stimulation as being necessary. We have seen the rhythm set up whilst the foetus was still within the uterus by manipulation of the uterine wall: in such a case cooling and drying of the skin were excluded, but we have no reason to believe that temperature stimuli may not be as effective as the application of pressure. This rapid shallow rhythm seems to be particularly associated with swallowing movements; sometimes indeed it is confined to the throat; at others it spreads over the whole chest. After all, the difference between sucking and inspiring is not a very great one.

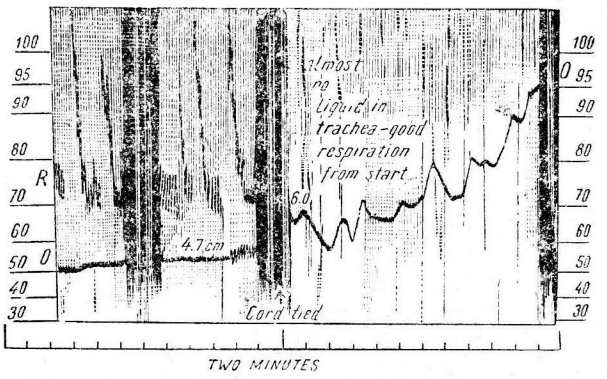


Fig. 4. Respiration and oxygen saturation of carotid blood of lamb before and after birth. Sheep 93. Vertical scale: percentage saturation with oxygen. *O*—oxygen record; *R*—respiration (major oscillations), and pulse (minor oscillations).

Which type of respiration exhibited by any particular lamb seems to depend upon the condition of its nervous system. If the nervous system is highly excitable, cutaneous impulses will be effective and the breathing will be rapid and not specially deep. The asphyxial gasping is apparently a second line of defence and comes into play when the nervous system is too unresponsive for the reflex mechanism to develop.

In some lambs both mechanisms are seen and a respiratory tracing obtained much like that obtained by Haldane, Meakins and Priestley (1919) when the flow of air into the lungs was restricted and a mild degree of asphyxia was superimposed upon ordinary respiration (fig. 3).

The lamb which we have been considering exhibited respiration of the gasping type. Whether owing to the severity of the surgical procedure to which it had been subjected or from some other cause, its nervous system was at best an unresponsive one.

Let us contrast with sheep 76 another, namely 93. The foetus was no older than that of sheep 76; in fact it was 145 days from insemination, as opposed to 148. The record shows some interesting features (fig. 4). On it is shown not only the percentage saturation of the carotid blood, but also the respirations, or more correctly the respiratory efforts of the animal as registered

by a side tube in the trachea. Commencing about one minute before the tying of the umbilical cord, the saturation of the carotid blood is just over 50% and remains very near this level till the ligature of the cord. Naturally the saturation is regulated by the conditions in the placenta. Although the foetus was making respiratory movements no air entered its chest, care being taken to keep its head immersed in saline.

At the time at which the cord was tied the head was taken out of the bath, so that henceforward the respiratory movements could draw air into the chest. This record differs from our other ones in that pulmonary respiration was sufficiently effective from the start to keep the saturation of the blood after birth from ever falling below the figure shown in the foetus.

In our experience a general anaesthetic administered to the mother anaesthetises the foetus as well: in the present experiment the mother had only

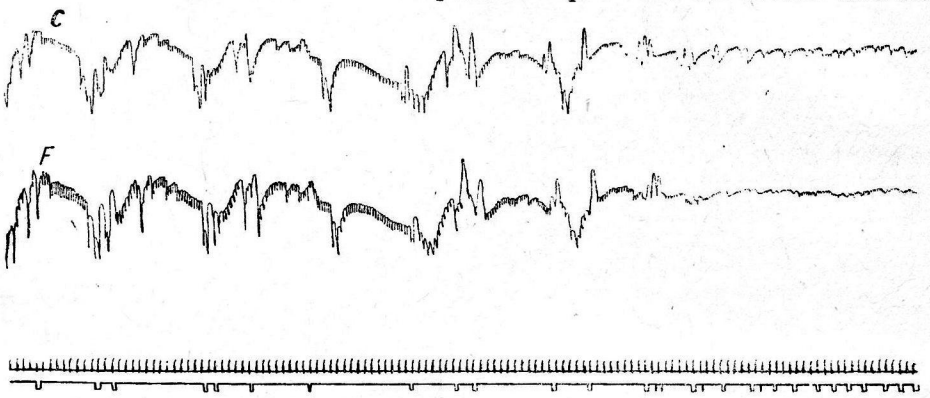


Fig. 5. Blood pressure in carotid (*C*) and femoral artery (*F*) about 5 min. after tying the 2nd umbilical artery (lamb). ⌐⌊⌐—gasp. Time in seconds.

a spinal anaesthetic. The operative procedure was reduced to a minimum and went very smoothly, so that the foetus itself was in very good condition and its central respiratory mechanism was very responsive to influences of whatever kind.

The obvious implication then is that before a minute is out the lungs are so far distended as to allow normal oxygenation of the blood which traverses them, and that there is no considerable circulation through unaerated alveoli. But there is another less obvious implication, namely that within a minute the left side of the heart has ceased to receive any venous blood from the systemic circulation. In other words, the f o r a m e n o v a l e is physiologically closed.

The internal environment of the brain is however not the arterial blood, but the capillary blood. With a given concentration of oxygen in the arterial blood the mean oxygen concentration in the capillary blood will depend upon the quantity of blood which circulates through the vessels

Sheep No.	Foetal age days	Carotid systolic pressure, mm Hg		Anaesthetic (mother)
		before birth	after birth	
52	134	54	88	Spinal
27	138	68	108	Urethane
28	140	76	102	Urethane
41	136	58	97	Urethane

of the brain in a given time. The doctrine is usually held that the cerebral vessels are but poorly supplied with vasomotor nerves and that therefore the higher the arterial pressure the greater will be the capillary blood flow and the higher, other things being equal, will be the concentration of oxygen in the internal environment of the brain. Let us turn therefore to the alterations in arterial pressure which take place during birth. Usually there is a rise of something like 40 mm Hg.

It is natural to ask how this rise of blood pressure is effected. To this question it is perhaps not possible to give a complete answer, but some eventualities may be ruled out. For reasons which it would be superfluous to discuss, it seemed possible that the rise of pressure was confined to the head region and was caused by a constriction of the isthmus of the aorta. Simultaneous tracings of the pressure in the carotid and the femoral arteries during birth dispose of that possibility. The two follow one another very closely (fig. 5).

On the other hand, the blood pressure follows the respiration very closely (fig. 6). The signal, operated by an assistant, marks each gasp as nearly as could be followed by the eye. At first the gasps are single, or sometimes a pair of gasps occur, followed by a pause. On each of these oc-

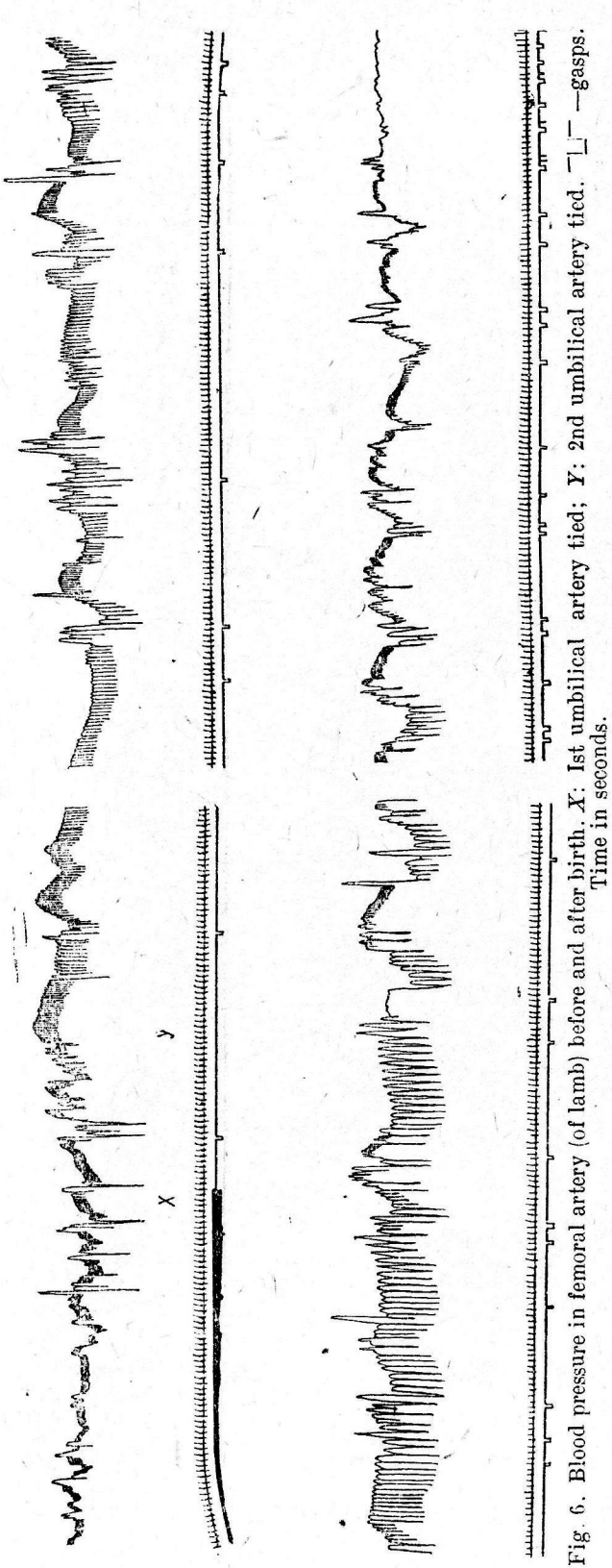


Fig. 6. Blood pressure in femoral artery (of lamb) before and after birth. *X*: Ist umbilical artery tied; *Y*: 2nd umbilical artery tied. ⌐⌊⌐ —gasps. Time in seconds.

casions the blood pressure rises and then falls before the next gasp or group of gasps occur. It is only when the respirations follow each other with such a frequency that the high blood pressure occasioned by one respiration has

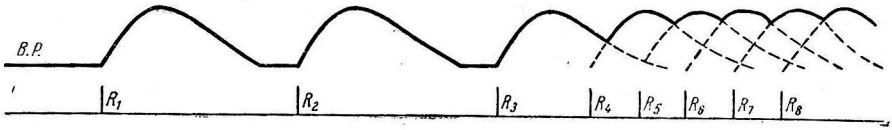


Fig. 7. Diagrammatic interpretation of the effect of respirations (R_1, R_2, etc.) on blood pressure (*B. P.*) as seen in fig. 6.

not time to fall off before the next respiration takes place, that the pressure is sustained at say 100 mm Hg.

Figure 7 would seem to be a fair interpretation of figure 6; although we must be prepared to accept respiration as the cause by which heightened

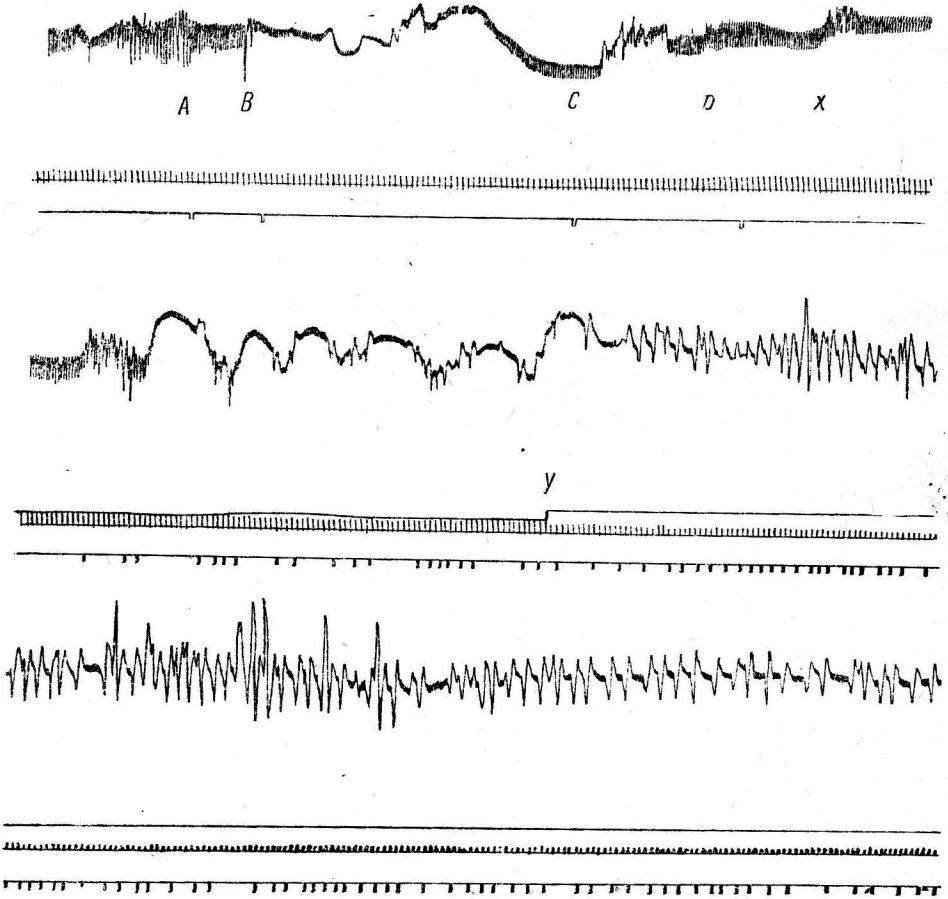


Fig. 8. Femoral blood pressure of lamb, before and after birth. *A*: right vagus cut; *B*: left vagus cut; *C*: umbilical arteries tied; *D*: whole cord tied; *X*: first respiration; *Y*: lifted out of bath; ⊤— respirations. Time in seconds.

arterial pressure is established, that view is perhaps not without its difficulties. It might be supposed that at any time in life if the respiration stopped for say half a minute the blood pressure would fall 40 mm or so. We know that it does not; therefore we probably have not the whole story, and we would

underline the statement that we emphasize the respiration as the mechanism by which the high arterial pressure is initiated.

But to dig a little further into this matter, how does the respiration accomplish the exaltation of the blood pressure? It was possible that the effect was purely mechanical, but we were impressed with the fact that at each respiration there was not only a rise of the blood pressure, but a quickening of the heart. This suggested the possibility of some sort of reflex, afferent impulses passing to the brain from the lungs or heart, possibly along the vagi, or alternatively that previous to each respiration the heart was beating too slowly to keep up the output necessary to support the carotid pressure at anything but a rather low level.

Two experiments were carried out in which the vagi were cut. The inequalities in the pulse rate tended to disappear (fig. 8), while the arterial

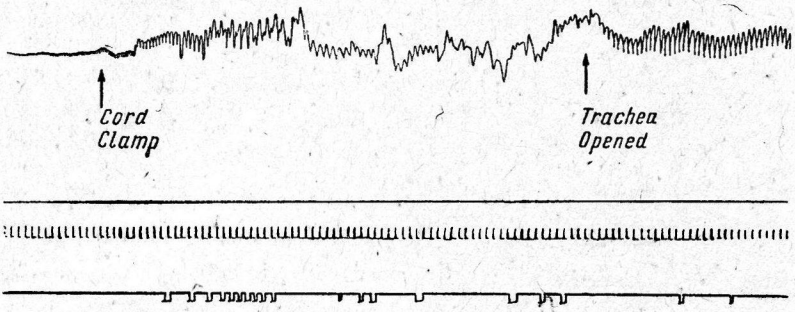


Fig. 9. The effect of opening the trachea on the femoral blood pressure of the newborn lamb. ⌐⌊⌐—gasps. Time in seconds.

pressure after some irregularities settled down to a level of about 25 mm higher than before the cord was tied (100 mm as compared with 75) and followed the respiration very closely. The latter, after a period in which the animal gave very deep gasps, steadied into the slow deep respiration typical of an animal with both vagi cut. Each of the deep gasps seemed to produce a sort of diphasic effect on the carotid pressure, a slight fall followed by a large rise.

This diphasic effect indicated that the effect of the gasp was a purely mechanical one, the sudden increase in negative pressure checking the outflow from the left ventricle and then augmenting it owing to that organ putting out the extra volume of blood drawn into the chest by the forced inspiration.

Two other experiments lend support to this view: 1. In a foetus in which the trachea was opened near the sternum and in which, therefore, the resistance to the inrush of air on inspiration was greatly decreased, the carotid pressure did not rise as usual (fig. 9).

2. When the left side of the chest only was opened, the effect of the gasps was still visible in the carotid tracing, and the carotid pressure was somewhat higher than before the cord was tied, but when in addition the right side of the chest was opened, the effect of the gasps on the carotid pressure disappeared and the pressure fell (fig. 10).

We must therefore conclude that the rise in arterial pressure is related to the respiratory efforts, and in the rise of pressure we see an extra source of oxygen supply to the brain, for not only will the blood which reaches it be better oxygenated because of respiration, but more blood will circulate through its vessels.

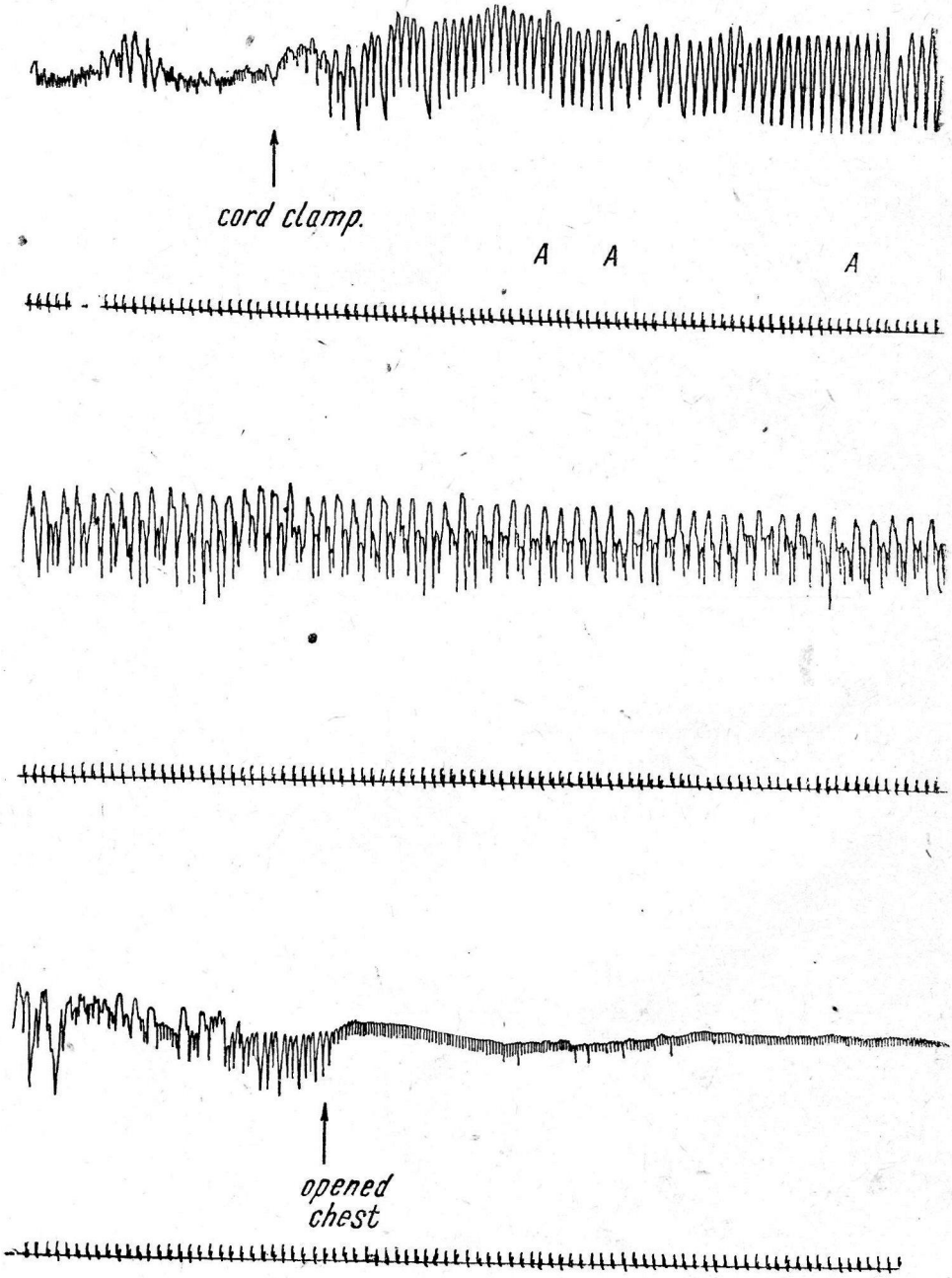


Fig. 10. The effect of opening the chest on the femoral blood pressure of the newborn lamb. *A A A*: first gasps. Time in seconds.

REFERENCES

Haldane J. S., Meakins J. C. and Priestley J. G., J. Physiol. *52*, 433. 1919.—Kramer K., Z. Biol., *95*, 1085, 1934.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СНАБЖЕНИЕ КИСЛОРОДОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ РОЖДЕНИИ[1]

J. Barcroft, D. H. Barron, K. Kramer a. *G. A. Millikan*

Department of Physiology, University of Cambridge, England

При обсуждении вопроса о переходе организма млекопитающего животного от внутриматочного состояния в состояние новорожденного, попадающего в новую внешнюю среду, возникает масса частных вопросов, касающихся в первую очередь проблемы кислородного снабжения. В качестве примеров можно было бы привести вопросы о том, какой срок потребен для наступления соответственных изменений, каким образом организм новорожденного реагирует на новую среду и т. д.

К концу периода беременности содержание кислорода в крови сонной артерии зародыша овцы составляет около 40%; необходимо, однако, отметить, что эта цифра подвержена весьма большим колебаниям.

Нормальная насыщенность крови в сонной артерии матери колеблется в небольших пределах—около 95%. Изменение насыщения от 40—50 до 95% происходит в то время, когда плацентарное дыхание прекращается и ягненок становится организмом, дышащим воздухом. Какой же срок нужен для того, чтобы могло произойти это изменение степени насыщения крови кислородом? При определении времени, потребного для нормального насыщения крови кислородом, мы оказались в состоянии получить точный ход постепенного насыщения каротидной крови кислородом, воспользовавшись методом Kramer (1934). Для получения такого рода записи производится пропускание луча света, получаемого от микролампы, через кровь (рис. 1); этот луч света проходит, кроме того, через соответственный светофильтр и падает в фотоэлектрическую камеру; подбор длины световой волны производится с таким расчетом, что в то время, когда гемоглобин начинает восстанавливаться, свет становится соответственно темнее.

Необходимо отметить, что промежуток времени между моментом перевязки пуповины и моментом достижения насыщения каротидной крови до 95% подвержен от опыта к опыту весьма значительным колебаниям. Однако, если мы оказались не в состоянии точно установить продолжительность этого периода, мы все же смогли выяснить некоторые факторы, которые при этом играют роль, и можем сообщить о некоторых полученных нами данных.

В качестве примеров приводим наблюдения над овцами № 76 и 93; первое животное появилось на свет с большими затруднениями, второе же исключительно легко.

По данным записи, полученной у овцы № 76, до момента перевязки пуповины насыщение крови кислородом равнялось 30—40% (рис. 2). После перевязки пуповины содержание кислорода в крови начало постепенно снижаться; по прошествии около 2 мин. кровь была практически свободна от кислорода; несмотря на это, у овцы появилось несколько приступов дыхательных движений, которые отмечены на кривой дыхания. Влияние каждого приступа сказалось на записи содержания кислорода в крови небольшим подъемом (менее 10%). От этого момента и почти до конца 4-й минуты после перевязки пуповины содержание кислорода поддерживалось на уровне 20—30%; вслед за этим дыхание изменилось: на смену приступам судорожных вздохов появились групповые дыхательные движения; при этом внутри каждой из этих групп дыхательные дви-

[1] См. рис. в оригинальной статье.

жения следовали одно за другим с очень большой частотой. Насыщение крови кислородом достигло в это время 70% и только по прошествии около 10 мин. с момента перевязки пуповины оно поднялось до 90%. Этот ягненок, родившийся с такими затруднениями, жил очень недолго; через $^3/_4$ часа после рождения содержание кислорода в каротидной крови равнялось лишь 52%; в следующую ночь он погиб. Однако теперь мы должны сделать небольшое отступление. На дыхательной кривой можно отметить колебания двух видов, а именно колебания больших и меньших размеров; последние отличаются большой правильностью, они происходят с частотой около 170 в 1 мин. и обозначают сердечные сокращения; колебания больших размеров представляют собой дыхательные движения.

Необходимо сказать несколько слов относительно типа дыхания. Перед моментом рождения зародышу свойственны два типа дыхания. Первый тип дыхательных движений вызывается, повидимому, асфиксией—судорожный тип. При уретановом наркозе, как правило, наблюдается только этот тип дыхания. Примерно через 1 мин. после пережатия пуповины появляется первое дыхательное движение; вслед за первым судорожным вздохом появляется второй, и в благоприятных случаях эти вздохи следуют один за другим с возрастающей частотой до того момента, пока не установится правильный дыхательный ритм. Как мы увидим ниже, эта последовательность сохраняется также и в том случае, если перерезаны оба блуждающие нерва.

Второй тип дыхательных движений отличается сравнительно большой частотой и поверхностностью; дыхание этого типа появляется весьма часто в ответ на раздражение поверхности тела. У нас нет оснований утверждать, что для этого требуется какой-либо определенный вид раздражения кожи; появление дыхательных движений этого типа отмечалось нами у плодов, находившихся в полости матки, при манипуляциях на ее стенке; в таких случаях возможность охлаждения или высыхания кожи была исключена, но у нас нет оснований полагать, чтобы температурные раздражения были бы менее эффективными, нежели давление. Этот частый поверхностный ритм находится, повидимому, в какой-то связи с глотательными движениями; в ряде случаев эти движения ограничиваются только дыхательным горлом, в других же случаях они распространяются на всю грудную клетку. Надо отметить, что различие между сосанием и дыханием не столь велико.

Тип дыхания, имеющий место у каждого данного новорожденного ягненка, находится, повидимому, в зависимости от состояния нервной системы. В том случае, если нервная система отличается высокой степенью возбудимости, кожные раздражения становятся эффективными и дыхание будет отличаться частым ритмом, но будет неглубоким. Те приступы судорожного дыхания, которые обусловливаются асфиктическими явлениями, служат, повидимому, второй мерой защиты, которая пускается в ход в том случае, если нервная система оказывается недостаточно реактивной и рефлекторные механизмы в действие не приходят.

У некоторых ягнят могут одновременно наблюдаться оба механизма, в таком случае кривая дыхания обнаруживает большое сходство с дыхательными кривыми, которые были получены Haldane, Meakins a. Priestley (1919) в опытах, в которых производилось ограничение поступления воздуха в легкие и тем самым создавалась слабая степень асфиксии (рис. 3).

У ягненка № 76 имел место первый тип дыхания; нервная система этого животного отличалась слабой степенью возбудимости; это могло зависеть, с одной стороны, от тяжести оперативного вмешательства, с другой же стороны, от каких-либо других факторов.

В противовес данным, полученным на ягненке № 76, приводим таковые от № 93. Последний плод был того же возраста, как и первый (№ 93—145 дней; № 76—148 дней после оплодотворения). Дыхательная кривая, полу-

ченная от ягненка № 93, отличается некоторыми интересными особенностями (рис. 4); на этой кривой представлено не только процентное содержание кислорода в крови сонной артерии, а приведена также запись дыхательных движений или, говоря точнее, запись тех движений, которые имели место при усиленных попытках производить дыхательные движения; для регистрации этих движений в трахею была введена боковая трубочка. Приблизительно за одну минуту до перевязки пуповины содержание кислорода в каротидной крови было несколько выше 50%; оно осталось на этом уровне до перевязки пуповины. Само собой понятно, что до перевязки пуповины степень насыщения крови кислородом зависит от плацентарного кровообращения. Хотя плод производил дыхательные движения, доступ воздуха в легкие был исключен путем погружения головы плода в солевой раствор.

В тот момент, когда пуповина была перевязана, голова была извлечена из ванны; с этого момента при дыхательных движениях началось поступление воздуха в легкие. Приведенная кривая несколько отличается от обычных кривых в том отношении, что легочное дыхание было с первого момента достаточно энергичным; благодаря этому обстоятельству степень насыщенности крови кислородом после рождения не упала ниже той величины, которая была при плацентарном кровообращении.

На основании наших наблюдений мы можем считать, что анестезирующие вещества, введенные в организм матери, оказывают обезболивающее действие также и на плод; в опыте, о котором идет речь, матери была произведена только спинномозговая анестезия; оперативное вмешательство было сведено до минимума и прошло очень гладко; благодаря этому плод был в очень хорошем состоянии и его центральные респираторные механизмы были в достаточной мере чувствительными к всевозможного рода влияниям.

Одно обстоятельство является совершенно очевидным, а именно, что по прошествии менее 1 мин. после перевязки пуповины растяжение легких достигает такой степени, при которой оказывается возможным нормальное насыщение кислородом протекающей через легкие крови, а также и то, что в альвеолах, в которых вентиляция еще не происходит, циркуляция крови отличается малой интенсивностью. Необходимо, однако, считаться с еще одним обстоятельством, которое при этом играет роль, а именно, что по прошествии приблизительно 1 мин. после перевязки пуповины левая половина сердца перестает получать венозную кровь из плацентарного круга кровообращения, т. е. что, иными словами, foramen ovale оказывается функционально закрытым.

Внутренней средой головного мозга является, по существу говоря, не артериальная кровь, а кровь, содержащаяся в капиллярах. При каждой данной концентрации кислорода в артериальной крови среднее содержание кислорода в капиллярной крови зависит от количества крови, протекающей через сосуды головного мозга в данный отрезок времени. Весьма распространенной является точка зрения, что мозговые сосуды лишь крайне скудно снабжены вазомоторными нервами и что, чем выше артериальное давление, тем сильнее кровоток через капилляры и тем выше при прочих равных условиях концентрация кислорода во внутренней среде головного мозга. В соответствии с этим нам приходится остановиться на вопросе о тех изменениях, которые претерпевает артериальное давление в момент рождения; как правило, отмечается подъем кровяного давления приблизительно на 40 мм ртутного столба.

Вполне естественно, должен возникнуть вопрос, каким образом осуществляется этот подъем кровяного давления. На этот вопрос мы не можем дать исчерпывающего ответа; однако мы можем привести ряд данных, способных пролить некоторый свет на этот вопрос. По причинам, которые

Овца №	Возраст плода в в днях	Систолическое давление в сонной артерии в мм рт. ст.		Примененная анестезия у матери
		до рождения	после рождения	
52	134	54	88	Спинномозговая
27	138	68	108	Уретан
28	140	76	102	То же
41	136	58	97	То же

нам кажется излишним подробно излагать, можно было бы допустить, что подъем кровяного давления происходит только в области головы в результате сужения isthmus aortae; однако это предположение пришлось отвергнуть на основании данных, полученных при одновременной записи кровяного давления в сонной и бедренной артериях при рождении: обе кривые представляют весьма одинаковый ход (рис. 5).

С одной стороны, необходимо отметить, что кровяное давление оказывается в большой связи с дыханием (рис. 6); отметками, которые производились одним из ассистентов, отмечены с возможной тщательностью отдельные приступы дыхательных усилий; в первом периоде эти приступы были одиночными или происходили по два один за другим с последующей паузой; при каждом приступе кровяное давление повышается и снова падает раньше появления следующего приступа или группы их. И только с того времени, когда дыхательные движения начинают следовать одно за другим с такой частотой, что повышение кровяного давления, вызванное одним дыхательным движением, не успевает сгладиться до наступления следующего дыхательного движения, кровяное давление устанавливается на определенном уровне, например, 100 мм.

Диаграмма рис. 7 может служить в качестве объяснения данных, представленных на рис. 6; хотя мы вправе допустить, что дыхание является причиной того, что кровяное давление устанавливается на повышенном уровне, это объяснение не исчерпывает всех возможностей. Можно было бы предположить, что прекращение дыхания, скажем на ½ мин., в любом возрасте должно повлечь за собой падение кровяного давления приблизительно на 40 мм; однако на самом деле этого, как нам известно, не происходит; таким образом, мы должны считать, что исчерпывающих сведений по этому поводу мы не имеем. Нам хотелось бы, однако, подчеркнуть, что мы рассматриваем дыхательный акт как механизм, благодаря которому повышение артериального давления *получает первоначальный толчок*.

Если мы сделаем попытку проникнуть глубже в этот вопрос, то перед нами встает вопрос о том, каким образом может дыхание обусловить подъем кровяного давления. Весьма возможно, что этот эффект—чисто механического порядка; но нас несколько поразил тот факт, что при каждом дыхательном движении происходит не только подъем кровяного давления, а также учащение ритма сердцебиений. Это заставляет, с одной стороны, допустить возможность участия какого-то рефлекторного механизма и полагать, что из легких или из сердца поступают в головной мозг афферентные импульсы, приносимые, быть может, блуждающими нервами; с другой же стороны, можно считать, что в разобранном случае сердце работало перед каждым дыхательным движением слишком медленно для того, чтобы выталкиваемая им кровь была в состоянии поддерживать каротидное давление на более высоком уровне.

Нами были произведены два опыта с перерезкой обоих блуждающих нервов. После перерезки нервов неравномерность пульса постепенно исчезла (рис. 8), кровяное давление после некоторых колебаний установилось на постоянном уровне, который приблизительно на 25 мм превышал имевшую место до перевязки пуповины высоту и колебался только в зависимости от респираторных движений. Дыхательные движения сначала носили характер очень глубоких вздохов, в дальнейшем же установился медленный глубокий тип дыхания, характерный для животных с перерезанными блуждающими нервами. Каждое глубокое дыхание оказывало двухфазное влияние на каротидное давление—за незначительным падением кровяного давления следовал большой подъем.

Тот факт, что каждый дыхательный приступ оказывал двухфазный эффект, с несомненностью свидетельствовал о том, что в данном случае мы имеем дело с чисто механическим фактором: внезапное повышение отрицательного давления сначала задерживает выбрасывание крови из левого желудочка, потом же увеличивает его, так как сердце начинает выбрасывать добавочное количество крови, поступающей в грудную полость при глубоком вдохе.

Этот взгляд нашел подтверждение в двух дальнейших опытах:

1. У плода, у которого было произведено вскрытие дыхательного горла у головного конца грудной кости и таким образом было в значительной мере понижено сопротивление при поступлении воздуха в момент вдоха, давление крови в сонной артерии повышений не давало (рис. 9).

2. Когда было произведено вскрытие грудной полости только с одной левой стороны, влияние дыхательных приступов продолжало сказываться на кривой кровяного давления в сонной артерии; кровяное давление было при этом несколько выше, чем до перевязки пуповины; когда же грудная полость была вскрыта и с другой стороны, дыхательные приступы перестали оказывать влияние на кривую кровяного давления, оно упало (рис. 10).

На основании всех этих данных мы можем заключить, что подъем артериального давления является результатом дыхательных движений; подъем кровяного давления является мерой, благодаря которой увеличивается снабжение головного мозга кислородом, так как при этих условиях имеет место не только более сильное насыщение крови во время дыхания, но также и увеличение кровотока через мозговые сосуды.

LA LIBERAZIONE DI SOSTANZE BIOLOGICAMENTE ATTIVE DALLA SUPERFICIA DI TAGLIO DI NERVI DURANTE L'ECCITAMENTO FISIOLOGICO O PROVOCATO

Gino Bergami [1]

Dall'Istituto di Fisiologia della R. Università di Milano diretto dal Prof Carlo Foà

Dale e collaboratori hanno in questi ultimi anni messo in evidenza che l'eccitamento delle fibre nervose colinergiche si accompagna con la liberazione di una sostanza acetilcolino simile a livello delle terminazioni nervose e delle sinapsi, senza peraltro dare alcuna prova che tale liberazione avvenga anche lungo le fibre nervose. Anzi Feldberg e Vartiainen (1), a questo proposito dicono «Impulses passing along the vagus fibres through its ganglion without synaptic interruption liberate no acetylcholine, and antidromic impulses into the cells of the sympathetic ganglion are similarly ineffective. It is concluded that the liberation of acetylcholine by praeganglionic impulses occurs at the synapses».

Secondo Bacq (2) le osservazioni di Feldberg e collaboratori «réduisent à néant les observations assez étonnantes de Calabro» che nelle sue pubblicazioni del 1933 e 1935 (3) sostiene la liberazione di una sostanza attiva dalle estremità tagliate dei nervi per effetto della stimolazione faradica.

Secondo le ricerche di Calabro, immergendo la superficie di taglio del nervo vago in semplice soluzione di Ringer, e stimolando ripetutamente il nervo a monte del taglio, si osserva la diffusione nei Ringer di una sostanza che esercita un'azione vagale sul cuore isolato, sulla pressione sanguigna e sull'ansa intestinale. Analoghi experimenti eseguiti dal Calabro su nervi simpatici, dimostrerebbero la liberazione di una sostanza ad azione simpatico-simile.

La liberazione di queste sostanze sarebbe però condizionata in modo assoluto alla stimolazione faradica del nervo, essendo risultati inattivi i liquidi nei quali erano stati immersi fino a 6 ore nervi non sottoposti alla stimolazione faradica.

Dalle osservazioni del Calabro, che sono d'aldronde scarsamente documentate, non si può pertanto stabilire se anche durante l'eccitamento fisiologico il nervo liberi una sostanza attiva e se questa sostanza sia, ad esempio nel caso del vago, una sostanza acetilcolino-simile, preservabile con eserina.

D'altra parte Binet e collaboratori pur avendo dimostrato che estratti di nervi (ad esempio vago) triturati in Ringer eserinizzato contengono una sostanza acetilcolino-simile, non hanno potuto rilevare la diffusione di questa sostanza, stimolando artificialmente un frammento di nervo vago immerso in Ringer-Locke, risultò invece evidente la liberazione di una sostanza, termostabile e ossidabile che, come l'eserina sensibilizza il muscolo dorsale di sanguisuga verso cui ulteriore aggiunte di acetilcolina.

---

[1] Con la collaborazione degli studenti G. Cantoni e T. Gualtierotti.

Questi risultati, tra loro contraddittori, mi hanno indotto ad indagare, in opportune condizioni sperimentali, se dalla superficie di taglio dei nervi si liberano durante l'eccitamento sostanze biologicamente attive, formulando le seguenti ipotesi da sottoporre al vaglio sperimentale.

I°. Per poter mettere in evidenza la eventuale diffusione di una sostanza acetilcolino-simile da frammenti di nervo, sopravivente stimolati «in vitro», è necessario usare il reattivo biologico più sensibile e più specifico (muscolo di sanguisuga) nelle condizioni piu atte a conferirgli la maggiore sensibilità.

Converrà quindi ridurre al minimo il volume del liquido di Ringer eserinizzato nel quale è stato immerso il nervo stimolato, ed usare Ringer per anfibi anzichè Ringer per mammiferi che necessita una opportuna diluzione prima di essere saggiata sul muscolo di sanguisuga.

E'infatti da ritenere che la breve immersione nel Ringer per anfibi del nervo di mammiferi durante la stimolazione, non possa togliere valore ad un eventuale risultato positivo in confronto con uno negativo ottenuto a nervo non stimolato. Si otterrà in questo modo un liquido immediatamente usabile sul muscolo di sanguisuga, che, come si sa, è molto sensibile alla composizione del Ringer.

II°. Considerando che gli estratti di nervo, ottenuti da Binet e collaboratori, che si sono dimostrati attivi (sostanza acetilcolino-simile) figurano, per quanto risulta dal testo, ottenuti con semplice Ringer eserinizzato e che il liquido di immersione dei nervi stimolati in vitro (privo di azione acetilcolinico-simile) è invece sempre Ringer-Locke, è da sottoporre al controllo sperimentale un eventuale azione inibitrice del glucosio.

III°. Ammessa la possibilità di mettere in evidenza piccole quantità di sostanza acetilcolino-simile, liberate dalla superficie di taglio del nervo durante la stimolazione artificiale, è possibile verificare se la liberazione di questa sostanza attiva è un meccanismo d'ordine fisiologico, ripetendo l'esperimento durante l'eccitamento fisiologico (moncone del vago in situ, del frenico etc.).

IV°. Se l'ipotesi formulata in III desse risultato positivo sarebbe inoltre possibile una verifica sperimentale della relazione esistente tra il processo d'eccitamento della fibra nervosa e la liberazione della «sostanza attiva» sperimentando sul frenico e variando artificialmente l'intensità dello stimolo fisiologico che percorre il nervo (blocco da freddo, arresto da iperventilazione, eccitazione da apnea).

Gli esperimenti sono stati eseguiti su nervi di coniglio e di cane, sia funzionanti in vivo (frenico, vago), sia stimolati in vitro dopo averli isolati.

In ogni esperimento la superficie di taglio del nervo è stata immersa (ad esempio per 2 minuti primi) in 12 c. c. di Ringer a temperatura ambiente (15 C°); il Ringer veniva poi saggiato con la solita tecnica su di un preparato di muscolo dorsale di sanguisuga (Fühner, Minz), la cui sensibilità verso l'acetilcolina era stata precedentemente tarata.

La composizione del Ringer, che è risultata la più adatta per ottenere la massima sensibilità per l'acetilcolina del preparato di sanguisuga è la seguente: NaCl 0,65 —KCl 0,014 —$CaCl_2$ 0,006 —$NaHCO_4$ 0,02, NaH_2PO_4 0,001, H_20 100.

Come si vede il contenuto in calcio deve essere mantenuto piuttosto basso; è consiglabile controllarlo analiticamente.

I risultati ottenuti nei esperimenti riferiti in extenso in una precedente pubblicazione (4) dimostrano che dalla superficie di taglio del nervo diffondono nel Ringer di immersione durante l'eccitamento sia fisiologico sia provocato, sostanze capaci di esplicare varie azioni sul preparato di muscolo dorsale di sanguisuga.

Precisamente dal nervo in situ percorso da impulsi fisologici diffondono:

a) Una sostanza preservabile con eserina, che provoca una contrazione del muscolo di sanguisuga di tipo analogo a quella provocata dall'acetilcolina (sostanza A. C. S.) (esperimenti sul vago e sul frenico).

b) Una sostanza ad azione antagonista verso la sostanza A. C. S. (sostanza anti A. C. S.) (esperimenti sul vago e sul frenico). Dal nervo sopravivente isolato ed eccitato con stimoli elettrici diffondono:

A) La sostanza A. C. S. (esperimenti sul vago, sul frenico, sullo sciatico e sul simpatico cervicale).

B) Una sostanza che sensibilizza il muscolo di sanguisuga verso l'acetilcolina (sostanza pro-A. C. S.) (esperimenti sul vago e sul frenico).

C) La sostanza anti-A. C. S. (esperimenti sul vago e sul frenico).

La sostanza A. C. S. pur presentando molte analogie con l'acetilcolina (necessità di essere raccolti in Ringer eserinizzato, caratteristica azione contratturante sul muscolo di sanguisuga) se ne differenzia per il suo particolare comportamento verso il glucosio.

Mentre infatti l'aggiunta di glucosio al Ringer non altera ed anzi aumenta la contrazione provocata da una determinata dose di acetilcolina, se si aggiunge glucosio al Ringer in cui viene raccolta la sostanza A. C. S. non si ha più l'azione contratturante sul muscolo di sanguisuga.

Per concentrazioni di glucosio corrispondenti alla composizione del Ringer-Locke (0,1%) scompare ogni azione nei liquidi eserinizzati, nei quali sono stati immersi nervi percorsi da stimoli fisiologici o elettrici non eccessivamente intensi. Se il liquido ottenuto contiene molta sostanza A. C. S. è possibile registrare ancora un'azione contratturante residua, azione che tuttavia scompare se si aggiunge ancora glucosio.

L'azione inibitrice del glucosio è evidente anche se esso viene aggiunto al Ringer eserinizzato dopo aver ultimato l'immersione del nervo funzionante.

Il glucosio non ha influenza alcuna sull'azione sensibilizzante che l'eserina esercita sul muscolo di sanguisuga.

Queste osservazioni sull'azione del glucosio, oltre a permettere di differenziare la sostanza A. C. S. dell'acetilcolina, possono dare ragione dei risultati contradittori di molti ricercatori.

Dai dati sinora ottenuti, sembra che soltanto il Ringer eserinizzato glucosato di recente preparazione è dotato di questa azione inibitrice sulla sostanza A. C. S.; questo punto sarà oggetto di ulteriore ricerche.

La diretta relazione tra le liberazione della sostanza A. C. S. dell'estremità del nervo tagliato e l'eccitamento fisiologico è provata dal fatto che la sostanza A. C. S. non si libera più se si attiva un blocco da freddo nella porzione distale dello stesso nervo (frenico), e ricompare toglinedo il blocco da freddo.

Ulteriori prove sono le variazioni nella quantità di sostanza A. C. S. liberate dal frenico conseguenti alle variazioni dello stato di eccitamento del nervo stesso (apnea da iperventilazione; scomparsa iperpnea da asfissia aumento).

La sostanza anti A. C. S. che si libera contemporaneamente alla sostanza A. C. S. sia nell'eccitamento fisiologico che in quello elettrico va incontro ad una rapida distruzione alla temperatura ambiente.

Per conseguenza il Ringer eserinizzato nel quale è stato immerso un nervo funzionante se saggiato immediatamente dopo averlo ottenuto esercita sul muscolo di sanguisuga un'azione contratturante meno intensa di quella che lo stesso liquido è capace di esercitare dopo un certo tempo (ad es. un ora dopo).

La sostanza pro-A. C. S. che corrisponde alla «substance qui sensibilise à l'acétylcholine» di Binet e Minz, è ottenibile facilmente stimolando elettricamente nervi isolati sopraviventi immersi in Ringer senza eserina.

Hanno peraltro dato costantemente risultati negativi i tentativi da noi fatti per mettere in evidenza la liberazione di sostanze pro-A. C. S. da nervi «in situ» percorsi da stimoli fisiologici (vago—frenico).

Anche aumentando al massimo l'eccitamento fisiologico (frenico di animalo in asfissia), non si è rilevato alcun'azione sensibilizzante dei liquidi di immersione. Se invece il nervo, pur essendo «in situ» viene stimolato elettricamente, nel Ringer di immersione diffonde sebbene in piccole quantità, la sostanza pro-A. C. S.

Non è possibile a questo proposito ancora dire se la liberazione delle sostanze pro-A. C. S. sia condizionata alla stimolazione molto intensa e esclusivamente all'eccitamento provocato con stimoli elettrici.

E'certamente prematura qualsiasi ipotesi sulla funzione esercitata da queste sostanze nella trasmissione dell'eccitamento nervoso, pur riconoscendo che i risultati ottenuti vengono a costituire una prima base sperimentale per la teoria della secrezione nervosa del Parker. L'azione inibitrice esercitata dal glucosio sulla sostanza A. C. S. potrebbe essere interpretata come un primo indizio di un'azione moderatrice esercitata dal glucosio sull'eccitabilità nervosa e darsi eventualmente ragione delle genesi delle convulsioni ipoglicemiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Feldberg a. Vartiainen, Journ. of Physiol., *83*, 127, 1935.—2. Bacq, Ergeb. d. Physiol., *37*, 163, 1935.—3. Calabro, Riv. di Biol., *15*, fasc. 3—4, 1933; *19*, fasc. 1, 1935.—4. Bergami, Arch. Istit. Biochim. Italiano, fasc. 3, 1936.

ОСВОБОЖДЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА С ПОВЕРХНОСТИ РАЗРЕЗА НЕРВОВ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ИЛИ ИСКУССТВЕННОМ РАЗДРАЖЕНИИ

Gino Bergami [1]

Dale и его сотрудники в течение последних лет доказали, что раздражение холинергических нервных волокон сопровождается освобождением ацетилхолиноподобного вещества, происходящим на уровне нервных окончаний и синапсов, не установив, однако, что подобного рода освобождение происходит также и в самих нервных волокнах. Напротив того, Feldberg и Vartiainen (1) по этому поводу замечают: «импульсы, проходящие вдоль волокон блуждающего нерва через их ганглий без синаптического перерыва, не освобождают ацетилхолина, и антидромные импульсы, идущие в клетки симпатического ганглия, также безрезультатны. Таким образом, следует притти к заключению, что освобождение ацетилхолина при преганглионарных импульсах происходит в синапсах».

По мнению Bacq, наблюдения Feldberg и сотрудников «сводят на-нет довольно любопытные наблюдения Calabro», который в своих статьях за 1933 и 1935 гг. (3) настаивает на освобождении активного вещества разрезанными нервными окончаниями при раздражении нерва фарадическим током.

По данным опытов Calabro, при погружении поверхности разреза блуждающего нерва в обычный раствор Рингера и при повторном раздражении нерва выше (центральнее) разреза, наблюдается диффузия в раствор Рингера какого-то вещества, которое оказывает вагальное действие на изолированное сердце, на кровяное давление и на кишечную петлю. Аналогичные эксперименты, произведенные Calabro над симпатическими

[1] В сотрудничестве со студентами G. Cantoni и T. Gualtierotti.

нервами, доказывают освобождение вещества, обладающего симпатикомиметическим действием.

Однако при этом необходимо отметить, что освобождение этих веществ вызывается, повидимому, раздражением нерва фарадическим током, ибо в том случае, когда нервы погружаются в раствор на 6 час., но не подвергаются раздражению фарадическим током, результаты оказываются отрицательными.

Из наблюдений Calabro, которые, впрочем, скудно документированы, нельзя все же установить, выделяет ли нерв активное вещество и при физиологическом возбуждении, в частности, выделяет ли блуждающий нерв ацетилхолиноподобное вещество, предохраняемое (от разрушения) эзерином.

С другой стороны, Binet и его сотрудники, доказав, что экстракты растертых нервов (например, блуждающего) в растворе Рингера с прибавлением эзерина содержат ацетилхолиноподобное вещество, не смогли, однако, добиться диффузии этого вещества при искусственном раздражении отрезка блуждающего нерва, погруженного в раствор Рингер-Локка.

Наоборот, было обнаружено освобождение вещества термостабильного и окисляемого, которое так же, как эзерин, повышает чувствительность спинной мышцы пиявки к последующему прибавлению ацетилхолина.

Эти результаты, противоречащие друг другу, побудили меня исследовать, не выделяются ли при благоприятных экспериментальных условиях на поверхности среза нерва при его раздражении биологически активные вещества; я сформулировал при этом нижеследующие гипотезы, подлежащие проверке опытным путем:

1. Чтобы иметь возможность доказать возможную диффузию ацетилхолиноподобного вещества, извлеченного из отрезков нерва, раздражаемого при переживании in vitro, необходимо иметь биологический реактив, более чувствительный и более специфический (мышца пиявки) в условиях, способных придать этому индикатору наибольшую чувствительность.

Нужно поэтому сократить до минимума объем рингеровской жидкости, содержащей эзерин, куда погружен раздражаемый нерв, и применить скорее раствор Рингера для амфибий, нежели для млекопитающих. Последний нуждается в надлежащем разведении, прежде чем его можно испробовать на мышце пиявки.

Следует заметить, в самом деле, что кратковременное погружение в раствор Рингера для амфибий нерва млекопитающего при его раздражении не может обесценить возможного положительного результата при сравнении его с отрицательным эффектом на раздраженном нерве. Таким образом, можно будет добиться получения жидкости, непосредственно пригодной для экспериментов на мышце пиявки, которая, как известно, весьма чувствительна к составу рингеровского раствора.

2. Принимая во внимание, что экстракты нервов, оказавшиеся при опытах Binet и его сотрудников активными (выделение ацетилхолиноподобного вещества), были получены, насколько можно заключить из текста, с помощью обычного раствора Рингера, содержащего эзерин, и что жидкость, куда погружаются нервы, раздражаемая in vitro, в случае отсутствия ацетилхолиноподобного действия, представляет собой, наоборот, всегда раствор Рингер-Локка, необходимо проверить на опыте возможное тормозящее действие глюкозы.

3. Допустив возможность выявления небольшого количества ацетилхолиноподобного вещества, освобождающегося с поверхности разреза нерва во время искусственного раздражения, мы можем проверить, является ли освобождение этого активного вещества процессом физиологического порядка, повторив этот опыт в условиях физиологического раздражения (отросток блуждающего нерва in situ, phrenicus и т. д.).

4. Если гипотеза, сформулированная в п. 3, дала бы положительный результат, то, кроме того, стала бы возможной экспериментальная проверка отношения, существующего между раздражением нервных волокон и освобождением упомянутого ацетилхолиноподобного «активного вещества» путем опыта над phrenicus при искусственном вариировании интенсивности физиологического раздражителя, проходящего по нерву (блок от холода, остановка от гипервентиляции, возбуждение от апноэ).

Эксперименты производились над нервами кролика и собаки, либо функционирующими in vivo (n. phrenicus, блуждающий нерв), либо раздражаемыми in vitro после их изоляции.

При всех опытах поверхность разреза нерва была погружена (например, в течение первых двух минут) в 12 см³ раствора Рингера при комнатной температуре (15°); после этого раствор Рингера испытывался обычным путем на препарате спинной мышцы пиявки (Führer, Minz), чувствительность которой к ацетилхолину была заранее определена.

Состав раствора Рингера, оказавшийся наиболее подходящим для получения максимальной чувствительности к ацетилхолину препарата пиявки, следующий: $NaCl$—0,65; KCl—0,014; $CaCl_2$—0,006; $NaHCO_3$—0,02; NaH_2PO_4—0,001; H_2O—100,0.

Как видно, содержание кальция должно быть низким; рекомендуется проверить это аналитически.

Результаты, достигнутые путем опытов, приведенных in extenso в предшествующих статьях (4), доказывают, что с поверхности разреза нерва, погруженного в раствор Рингера, во время возбуждения как физиологического, так и искусственного, диффундируют вещества, способные объяснить различные воздействия на препарат спинной мышцы пиявки.

В частности, из нерва in situ, по которому проходят физиологические импульсы, выделяются:

а) вещество, предохраняемое от разрушения эзерином и вызывающее сокращение мышцы пиявки, аналогичное сокращению, вызываемому ацетилхолином (вещество A. C. S.) (опыты над блуждающим нервом и phrenicus);

б) вещество, обладающее антагонистическими свойствами по отношению к веществу A. C. S. (вещество anti-A. C. S.) (опыты над блуждающим нервом и phrenicus).

Из изолированного переживающего нерва, возбуждаемого электрическим током, выделяются:

а) вещество A. C. S. (опыты над блуждающим нервом, phrenicus, седалищным нервом и симпатическим шейным нервом);

б) вещество, повышающее чувствительность мышцы пиявки к ацетилхолину (вещество pro-A. C. S.) (опыты над блуждающим нервом и phrenicus);

в) вещество anti-A. C. S. (опыты над блуждающим нервом и phrenicus).

Вещество A. C. S. представляет большое сходство с ацетилхолином (для получения необходим раствор Рингера, содержащий эзерин; оно оказывает характерное сократительное действие на мышцу пиявки), но отличается все же от него своим поведением по отношению к глюкозе.

Действительно, в то время как добавление глюкозы к раствору Рингера не изменяет, а наоборот, скорее увеличивает сокращение, вызванное определенной дозой ацетилхолина, добавление глюкозы к раствору Рингера, в котором только что было получено вещество A. C. S., обусловливает прекращение сократительного воздействия на мышцу пиявки. При концентрациях глюкозы, как в растворе Рингер-Локка (0,1%), исчезают все активные явления в жидкостях, содержащих эзерин, в которые были погружены нервы, подвергнутые не слишком сильному физиологическому или электрическому раздражению. Если полученная жидкость содержит значительное количество вещества A. C. S., то еще можно

подметить остаточное сократительное действие, которое, однако, исчезает после дополнительного прибавления глюкозы.

Тормозящее действие глюкозы проявляется даже в том случае, если она добавляется к раствору Рингера, содержащему эзерин, после погружения в него функционирующего нерва.

Глюкоза ничуть не влияет на сенсибилизирующее действие, которое эзерин оказывает на мышцу пиявки.

Эти наблюдения над действием глюкозы, помимо того что они дают возможность отличить вещество A. C. S. от ацетилхолина, проливают также свет на противоречивые результаты, полученные различными исследователями.

На основании данных, полученных до сих пор, можно, повидимому, заключить, что только раствор Рингера, содержащий эзерин со свежей примесью глюкозы, обладает этим тормозящим действием по отношению к веществу A. C. S.; этот вопрос должен явиться объектом дальнейших исследований.

Прямая связь между освобождением вещества A. C. S. с концов разрезанного нерва и физиологическим возбуждением доказывается тем, что вещество A. C. S. перестает выделяться, если наступает блок от холода на дистальном участке того же нерва (phrenicus), и возобновляется при снятии блока от холода.

Дальнейшими доказательствами служат изменения, наступающие в количестве вещества A. C. S., освобождаемого phrenicus вследствие изменения состояния возбуждения самого нерва (апноэ от гипервентиляции—исчезновение; гиперпноэ от асфиксии—усиление).

Вещество anti-A. C. S., которое выделяется одновременно с веществом A. C. S. как при физиологическом, так и при электрическом возбуждении, быстро разрушается под влиянием комнатной температуры.

Следовательно, содержащий эзерин раствор Рингера, в который погружен функционирующий нерв и который испытывается сразу же вслед за его получением, оказывает на мышцу пиявки сократительное воздействие меньшей интенсивности по сравнению с тем, которое способна оказывать та же жидкость по истечении некоторого времени (например, спустя 1 час).

Вещество pro-A. C. S., соответствующее веществу, повышающему чувствительность к ацетилхолину Binet и Minz, легко получается при электрическом раздражении изолированных переживающих нервов, погруженных в раствор Рингера без примеси эзерина.

Тем не менее наши попытки доказать выделение вещества pro-A. C. S. в нервах in situ (блуждающем и n. phrenicus), возбуждаемых физиологическим путем, давали постоянно отрицательные результаты.

Даже при максимальном физиологическом раздражении (нерв животного в состоянии удушения) не было обнаружно никакого сенсибилизирующего действия жидкостей, куда нерв был погружен. Если же нерв, даже in situ, раздражался с помощью электричества, то в растворе Рингера выделялось, правда, в небольшом количестве, вещество pro-A. C. S.

В связи с этим нельзя еще сказать, обусловливается ли выделение вещества pro-A. C. S. раздражениями большей интенсивности или только электрическим раздражением.

Было бы преждевременно выдвигать какую бы то ни было гипотезу о роли этого вещества в деле передачи нервного возбуждения, но следует все же признать, что достигнутые результаты подводят первоначальную экспериментальную базу под теорию нервной секреции Parker.

Тормозящее действие, оказываемое глюкозой на вещество A. C. S., могло бы быть истолковано как первый признак умеряющего воздействия глюкозы на нервную возбудимость и при случае пролить свет на происхождение гипогликемических конвульсий.

НЕЙРОПИЛЬ СПИННОГО МОЗГА И ЕГО ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

И. Беритов

Тбилиси

Поступила в редакцию 2.VII.1936 г.

Наше понимание деятельности центральной нервной системы базируется на определенных структурных представлениях о ней. Но развитие физиологических знаний не идет строго параллельно с развитием анатомо-гистологических знаний. Например, очень часто наши представления о функциях нервной системы опережают знания о структуре ее. Это происходит главным образом потому, что комплексное анатомо-физиологическое исследование нервной системы производилось до последнего времени очень редко. Лишь в настоящее время это направление находит преданных сторонников среди физиологов-неврологов, как Tiegs, Lorente de Nò, и неврологов-бихевиористов, как Judson Herrick и Coghill. Многочисленные статьи Judson Herrick (1) являются фундаментальными произведениями этого направления. Были открыты новые структурные элементы мозга и установлены их отношения к уже известным элементам. Была создана новая концепция об эмбриональном и филогенетическом развитии мозга. Достигнутые этим путем новые анатомо-гистологические результаты еще не нашли применения у специалистов-физиологов, хотя и должны были бы произвести целый переворот во всех наших представлениях о работе центральной нервной системы.

Настоящая статья, посвященная памяти великого физиолога Ивана Петровича Павлова, произведшего своими открытиями коренную перестройку в наших представлениях о деятельности высших отделов центральной нервной системы, имеет своей задачей попытку решительно пересмотреть современные представления о центральной спинномозговой деятельности с точки зрения новых анатомо-гистологических и физиологических данных.

1. Теория нейронного строения мозга и ее критика

Чтобы яснее показать, в чем именно заключается важность моей задачи, необходимо хотя бы в самых общих чертах нарисовать наши обычные представления о структуре и функции спинного мозга и показать на нескольких примерах, как эти представления мало удовлетворительны для объяснения общеизвестных явлений нервной деятельности.

Центральная нервная система представляется большинству физиологов и неврологов, согласно учению многих выдающихся гистологов, как очень сложная система клеточных скоплений или центров, соединенных между собой пучками нервных волокон, нервными путями. Каждый рецептор связан через эти центры и нервные пути с эффекторами—рабочими

органами, во-первых, коротким способом через тот сегмент мозга, куда вступает чувствительное волокно от данного рецептора, иначе говоря, короткой рефлекторной дугой и, во-вторых, длинным способом, через головной мозг, длинными рефлекторными дугами. Предполагается, что короткая рефлекторная дуга в случае координированных реакций, как сгибание и разгибание конечности, состоит из трех нейронов: чувствительного, двигательного и промежуточного. Производство координации с реципрокными иннервациями обычно приписывают промежуточным нейронам или их синапсам при двигательных нейронах. Эти элементы образуют координирующие аппараты рефлекторных реакций. Для рефлекторных реакций некоординированного типа, как сухожильный рефлекс, рефлекторная дуга предполагается состоящей из двух нейронов: чувствительного и двигательного. Длинная рефлекторная же дуга представляется состоящей из многих нейронов; кроме чувствительного и двигательного нейронов, в ней участвует ряд промежуточных нейронов, передающих возбуждение вверх и вниз по центральной нервной системе.

В эту схему деятельности спинного мозга мы вкладываем все известные нам факты о явлениях центральной нервной деятельности.

Однако существует немало фактов из области центральной нервной деятельности, которые нельзя удовлетворительно объяснить с точки зрения данной схемы. Для иллюстрации приведу несколько примеров.

Электрическое раздражение чувствительного нерва как кожного, так и мышечного, а также сильное механическое раздражение кожи производят вслед за более или менее значительной начальной двигательной реакцией общее понижение рефлекторной деятельности. По нашим наблюдениям, это бывает при сдавлении кожи на голове, когда приходит в движение голова, а вся остальная мускулатура организма испытывает общее угнетение рефлекторной деятельности или, как говорят, общее торможение [Беритов (4)].

То же бывает при сдавлении кожи на ногах, на спине или при раздражении соответствующих нервов [Данилевский (2) Беритов и Гогава(3)]. Аналогичное явление наблюдается при раздражении смешанных чувствительных нервов [Сеченов (5), Введенский (6)].

При наличии раздражения это явление общего торможения длится некоторое время, измеряемое минутами, потом проходит с некоторой постепенностью. Если же раздражение прекращается, прекращается немедленно и торможение. Это явление общего торможения наблюдалось нами при раздражениях даже небольшого участка кожи (меньше 1 см^2), когда фактически раздражается небольшое количество чувствительных волокон.

Каким образом, через какие нервные элементы вызывается это общее торможение? Можно думать, что оно является результатом непосредственного воздействия нескольких раздраженных чувствительных нейронов на двигательные клетки всего спинного мозга—непосредственно или через промежуточные нейроны. В таком случае мы должны были допустить, что те немногие чувствительные волокна и промежуточные клетки, которые обычно вызывают реципрокную иннервацию определенных двигательных нейронов, в указанных случаях только тормозят и притом тормозят не определенную группу двигательных нейронов, а все двигательные нейроны. Нужно допустить, что все 10 000 двигательных клеток, которые имеются в спинном мозгу лягушки средней величины [Birge (8)], получают коллатерали от всех почти чувствительных или промежуточных нейронов. Число чувствительных нейронов в общем больше, чем двигательных. Промежуточных же нейронов должно быть еще больше. Следовательно, нужно предположить, что каждая двигательная клетка

получает много тысяч нервных окончаний для производства торможения. Фактически же около одной двигательной клетки спинного мозга кошки было найдено всего около 100 нейрофибриллярных конечных утолщений, принадлежащих нервным окончаниям [Sherrington (7)]. Отсюда мы должны заключить, что вышеозначенное предположение о тормозящей функции определенных нейронов не может быть оправдано на основании известных нам анатомических данных. Очевидно, общее торможение осуществляется каким-то иным образом.

Торможение, вызванное периферическим раздражением, вслед за прекращением последнего сменяется очень часто возбуждением и сокращением «отдачи». Это наблюдается не только при пользовании тетаническим раздражением [Sherrington (9) и др.], но и при раздражении чувствительных нервов отдельными индукционными ударами [Гедевани (10)]. Когда периферическое возбуждение производит общее торможение, тогда и возникновение возбуждения после раздражения является общим [Беритов (11)].

В основе сокращения отдачи лежит состояние повышенной возбудимости, которое, собственно говоря, и сменяет торможение. Это повышение возбудимости продолжается в течение одной или нескольких секунд, являясь особенно высоким в самом начале этого периода. Оно проявляется на мышцах с рефлекторным тонусом в виде сокращения отдачи (rebound contraction), а на мышцах без тонуса в виде значительного облегчения реакции [Беритов, Бакурадзе, Нарикашвили (12)]. Это повышение возбудимости, или период облегчения, так же трудно объяснить с точки зрения нейронной структуры, ибо оно проявляется в двигательных нейронах без возбуждающих импульсов.

При длительных периферических раздражениях означенное тормозящее действие постепенно проходит и сменяется облегчающим действием. Это происходит еще во время раздражения [Сеченов (5), Введенский (6)]. Возбудимость повышается при этом сильнее всего в той области, куда входят раздраженные чувствительные волокна, в меньшей степени она повышается и в других отделах мозга.

Как это могло произойти? Чувствительные волокна одной половины спинного мозга не переходят на другую половину, а возбудимость повышается во всем спинном мозгу? Очевидно, это повышение возбудимости не может быть обусловлено распространением возбуждения по заднекорешковым волокнам. Можно предположить, что в другой половине мозга возбудимость повышается благодаря промежуточным комиссуральным нейронам: задние корешки возбуждают эти промежуточные нейроны соответствующей стороны, а последние, передавая возбуждение на другую сторону, повышают возбудимость и здесь. Этому противоречит то обстоятельство, что эти комиссуральные волокна оканчиваются непосредственно у двигательных клеток. Кроме того, прямыми опытами было доказано, что у лягушки эти комиссуральные нейроны не в состоянии возбудить промежуточные нейроны противоположной стороны даже при их чрезвычайно повышенной возбудимости под влиянием стрихнинного отравления [Беритов (13)]. Между тем у этих животных рефлекторная возбудимость повышается при длительном раздражении и на этой стороне, и это повышение немыслимо без повышения возбудимости в промежуточных координирующих нейронах этой стороны.

Я не буду приводить другие примеры. И приведенных достаточно, чтобы убедиться в том, что господствующие представления о центральной нервной системе недостаточны. Нужно создать новые структурные и функциональные представления. И мне кажется, что найдена главная база для такой работы. Эта база заключается в нейропиле центральной нервной системы.

2. Теория нейронно-нейропильного строения мозга

Как известно, у низших беспозвоночных, например, у кишечно-полостных, нейропиль является основной формой строения нервной системы. Нейропиль здесь распространяется по всему организму и выступает как нервное сплетение без диференциации нервных отростков на нейриты и дендриты и без обособленного скопления нервных клеток в виде нервных узлов. В связи с таким строением находится главная физиологическая особенность нейропиля: он проводит возбуждение во все стороны—диффузно, причем каждый элемент участвует в проведении возбуждения как в одном, так и в другом направлении.

Нервная сеть найдена в центральной нервной системе всех беспозвоночных. Но на некоторой высшей ступени филогенетического развития в центральной нервной системе из нейропиля выделяются некоторые клетки с длинными отростками, служащими для передачи возбуждения от клетки на дальние участки организма. Эти нервные отростки собираются в пучки, образуя нервные стволы, нервные пути. Нервные клетки, из которых берутся эти нервные пути, тоже располагаются в определенные группы, образующие ядра, ганглии или центры. В некоторых случаях эти длинные отростки оканчиваются синапсами на теле нервной клетки или на дендритах ее. При этом выделяются двигательные клетки, аксоны которых оканчиваются в мышечных клетках, и чувствительные клетки, которые обычно лежат вне ганглия, а с ганглием связываются длинными отростками—аксонами. Эти более или менее обособленные элементы связываются друг с другом через нейропиль, в образовании которого принимают участие как дендриты и аксоны этих элементов, так и особые клеточные элементы со своими сильно ветвящимися отростками. Во всем этом образовании нервные клетки располагаются на поверхности ганглия, а нейропиль занимает центральное место.

Физиологические опыты показывают, что это структурное новообразование характерно отличается от первичного нейропиля. Оно проводит возбуждение только в одном направлении: от двигательной клетки по аксону к мышечным клеткам, а от чувствительной клетки к клеткам и дендритам нейропиля. Поэтому эти элементы считаются поляризованными.

В связи с возникновением изолированных реакций отдельных рабочих органов, повидимому, происходит разрыв между чувствительными и двигательными элементами, и связь между ними устанавливается посредством особых конечных образований, синапсов. В большинстве случаев между чувствительными и двигательными элементами включаются добавочные, промежуточные, нервные элементы, также более или менее обособленные. Но наряду с этим всегда имеется нейропиль, с которым нейроны находятся в тесной связи. У низших моллюсков, как Chromodoris, нейропильная сеть примитивного строения пронизывает все тело. Синаптические ганглии и нервы имеются только для щупалец. У высших беспозвоночных синаптическая система развивается все больше и больше. Однако даже у высших беспозвоночных, как ракообразные, в каждом ганглии центральное место занимает нейропиль и чувствительный нейрон приходит в связь с двигательным также через нейропиль. В образовании нейропиля принимают участие как коллатерали и дендриты этих нейронов, так и промежуточные, или ассоциативные, клетки со своими отростками [Judson Herrick (39), Rogers (40)].

До последнего времени нейропиль находили у позвоночных животных только вне центральной нервной системы, в области распространения симпатической системы. Вся центральная нервная система признавалась

построенной и состоящей из нервных путей и нервных ядер или центров. В настоящее время Judson Herrick (1) считает, что у круглоротых рыб и хвостатых амфибий нейропиль является основной структурной формой центральной нервной системы. Он служит для общих реакций всего организма.

Но наряду с этим у них существуют нервные пути, состоящие из цепочки нейронов. Они проходят через нейропиль и находятся с ним в такой сложной связи, что требуется критическое микроскопическое исследование, чтобы распознать их целиком.

Этот нейропиль представляет собой густое сплетение тончайших разветвлений аксонов, переплетенных с многочисленными разветвлениями дендритов. Но только, по Herrick, нейропиль позвоночных в отличие от нейропиля низших беспозвоночных представляет собой не нервную сеть—синцитий, а густое сплетение тончайших аксонов и дендритов, где аксонные волоконца одних нейронов оканчиваются на теле и дендритах других нейронов путем синапсов. Поэтому Herrick называет нейропильные участки синаптическими полями, которые служат для объединения всех более или менее диференцированных нервных образований, давно известных под названием нервных центров и нервных путей. Нейропиль, как густой войлок, не только заполняет все пространство между этими диференцированными образованиями, но также проникает в них. В образовании нейропиля принимают главное участие, как нервные отростки диференцированных нервных центров, их аксоны и дендриты, так и другие не диференцированные, элементы, как, например, сетевидное образование и substantia gelatinosa Rolandi.

Мы называем эту теорию строения нервной системы нейронно-нейропильной. При этом мы не утверждаем, что нейропиль всецело построен по синаптическому типу. Возможно, что в нейропиле местами происходит слияние нейрофибриллярных элементов, образуется нервная сеть—синцитий. Мы находим эту теорию строения мозга наиболее приемлемой и будем придерживаться ее при объяснении физиологических явлений.

На основании анатомических соотношений Judson Herrick делает следующее заключение о физиологическом назначении нейропиля: у позвоночных животных мозговой нейропиль является единственно лабильным и пластичным образованием. Он специально служит для того, чтобы периферические возбуждения могли широко влиять на прирожденные реакции в смысле их усиления или угнетения; он является материальной базой для памяти и дрессировки; выполняет общие интегральные функции и трансформирует прирожденные формы поведения для наилучшего приспособления к внешней среде.

Эта концепция Judson Herrick о функциональном значении нейропиля слишком обща и не содержит рассмотрения конкретного физиологического или поведенческого материала. Между тем анатомические данные о нейропиле настолько многозначительны, что они смело могут быть использованы для объяснения основных явлений прирожденной и индивидуально приобретенной деятельности центральной нервной системы.

3. Строение спинного мозга

В спинном мозгу, наряду с известными нервными путями и нервными ядрами—скоплениями нервных клеток, существует нейропиль. Нейропиль спинного мозга известен с давних пор. Он был описан еще Retzius (17). По мнению Retzius, это—широкопетлистое нейрофибриллярное образование, которое заполняет свободное от клеток пространство серого вещества мозга. Его отдельные фибриллы местами располагаются правильными пучками. Дендриты и голые осевые цилиндры спинномозговых кле-

ток вступают в многочисленные связи с нейрофибриллами нейропиля. Характерную нейропильную картину дает Krause в отношении передних рогов серого вещества, где располагаются клетки двигательных нейронов. Дендриты этих клеток образуют типичный нейропиль, в котором принимают участие также дендриты промежуточных интраспинальных клеток и коллатерали нейритов разного происхождения. Особенно выдается в отношении нейропиля substantia gelatinosa Rolandi. Эта часть заднего рога состоит из маленьких сильно ветвящихся клеток; его дендриты образуют внутри этого же образования густую сеть, а аксоны небольшой длины, уходят в соседние пограничные столбы, а отсюда их коллатерали поступают в то же образование. В substantia gelatinosa вступают дендриты других клеточных элементов спинного мозга и коллатерали заднекорешковых волокон. Ariens Kappers (19) считает возможным приписать этому образованию функцию проведения болевой чувствительности и повышение рефлекторной деятельности при локальном стрихнинном отравлении задней поверхности. Так как при таком отравлении чрезвычайно усиливается и реципрокная иннервация, то можно считать нейропильное образование substantia gelatinosa чрезвычайно важным, играющим существенную роль в координации движений.

В новейшее время строение спинного мозга было изучено Tiegs (20). Он отрицает существование нейронов как совершенно обособленных образований, заканчивающихся путем синапсов. Он утверждает, что в спинном мозгу концевые разветвления афферентных и промежуточных нейронов не заканчиваются синапсами у нервных клеток, а переходят в них, образуя внутри клеток многочисленные анастомозы с их нейрофибриллами. Однако из представленных им рисунков ясно видно, что нейрофибриллярное сплетение образуется из нейрофибриллярных ответвлений нервных клеток, дендритов и аксонов и что обособленно от этого сплетения существуют более или менее развитые прямые нервные пути.

Нейрофибриллярное сплетение, кроме того, было найдено на поверхности всего спинного мозга. Здесь также нейропиль окружает нервные клетки, дендриты которых принимают главное участие в образовании данного сплетения. С этим нейропилем вступают в связь дендриты от двигательных и промежуточных нейронов и коллатерали заднекорешковых волокон. Этот перимедуллярный клеточный слой сильнее всего развит у рыб и амфибий [Немилов (21) и др.]. У птиц имеется только остаток [Kölliker (22), Retzius (18) и др.]. Он имеется и у млекопитающих в хорошо развитом виде [Немилов (21)].

В непосредственной связи с перимедуллярным слоем стоит тонкий субпиальный слой нервного сплетения, подробно изученный Немиловым. Этот слой в основном состоит из разветвлений дендритов нервных клеток того же слоя. От каждой клетки отходят многочисленные дендриты, которые, сильно ветвясь на большем или меньшем расстоянии от клеток, образуют густой нейропиль на поверхности мозга. Нейриты их принимают незначительное участие в этом сплетении. Они скоро покрываются мякотной оболочкой и затем уходят в глубь мозга, очевидно, вступая в связь с элементами центрального серого вещества. Сами клетки и ближайшие дендриты окружены перицеллюлярным сплетением из варикозных нервных ниточек, которые ведут свое происхождение от того же субпиального слоя [Немилов (21)].

При сопоставлении известных гистологических данных о строении спинного мозга с новыми данными, я пришел к тому заключению, что спинной мозг имеет нейронно-нейропильное строение. Он представляет собой густое сплетение нервных элементов, в котором развились определенные нервные пути для наиболее экономной передачи возбуждения в определенном направлении, во-первых, от афферентных нейронов через про-

межуточные нейроны или помимо них к двигательным нейронам, во-вторых, от тех же афферентных нейронов к определенным нервным комплексам головного мозга, частью через промежуточные нейроны, частью без них, и, в-третьих, от этих комплексов головного мозга к двигательным нейронам спинного мозга. Приведенный ниже рисунок схематически изображает то нервное образование спинного мозга, через которое осуществляются спинномозговые рефлексы, согласно представленной здесь концепции.

Исходя из приведенных анатомических данных, можно вывести с очень большой вероятностью следующие физиологические положения:

1. Нейропиль в спинном мозгу позвоночных проводит возбуждение подобно нейронным цепочкам, но только не в одном направлении, а во

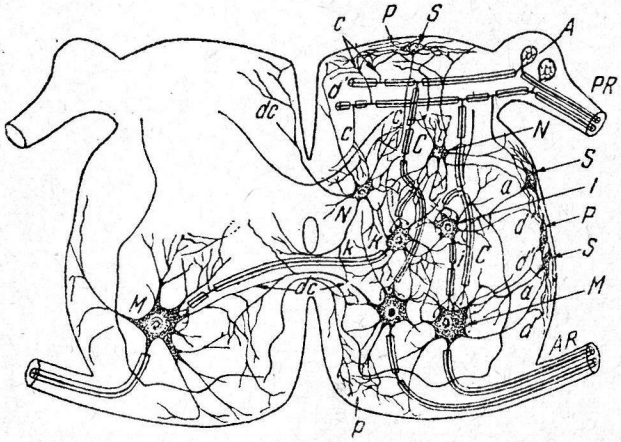


Рис. 1. Схема нейронно-нейропильного строения спинного мозга позвоночных.

pR—задний корешок; *AR*—передний корешок; *A*—клетка афферентного чувствительного нейрона; *J*—клетка интраспинального промежуточного нейрона; *M*—клетка двигательного нейрона; *C*—главная коллатераль афферентного нейрона, которая участвует в прямой передаче возбуждения на промежуточные и двигательные нейроны; *i*—аксон промежуточного нейрона, который участвует в передаче импульсов на двигательный нейрон; *N*—нервная клетка, не участвующая в прямой передаче возбуждения от чувствительного нейрона к двигательному; *K*—клетка комиссурального нейрона, участвующего в передаче возбуждения к двигательному нейрону противоположной половины мозга; *S*—клетка субпиального слоя; *P*—перимедуллярное сплетение. Разветвления дендритов всех означенных клеток образуют нейропиль, в котором принимают участие и нейритные веточки афферентных и промежуточных нейронов; *d'*—дендриты клеток серого вещества, разветвляющиеся в перимедуллярном слое; *dc*—дендриты, переходящие из одной половины мозга в другую; *a*—аксон субпиальной клетки, разветвляющейся в нейропиле серого вещества; *к*—аксон комиссуральной клетки; *c*—веточки афферентного нейропиля, разветвляющиеся в нейропиле вещества мозга; *c'*—веточки того же нейрона в перимедуллярном слое. (Рисунок составлен по данным Ramon y Cajal, Догеля, Krause и Немилова).

всех направлениях. Существование синапсов не мешает такому распространению возбуждения, ибо в нейропиле тончайшие разветвления аксонов и дендритов одной клетки идут в самых разных направлениях.

2. В нейропильных полях это проведение возбуждения во все стороны происходит не с одинаковой скоростью и интенсивностью, вследствие неодинакового развития и строения нейропиля в разных полях.

3. Каждый периферический импульс, идущий от рецептора, влияет как на цепочки нейронов, из которых составляются нервные пути, так и на нейропильную массу.

4. Возбуждение нервных путей влияет преимущественно на двигательные клетки, вызывая определенную реакцию, но одновременно оно влияет и на нейропильную массу.

5. Возбуждение или вообще активное состояние нейропильной массы одного поля по преимуществу должно влиять на двигательные клетки и затем на нейропильную массу другого поля. В некоторой мере оно должно влиять и на промежуточные нейроны.

Эти положения таковы, что они сами по себе еще ничего не говорят о функциональных особенностях нейропиля в отличие от нервных путей и нервных центров. При формулировании этих положений мы исходили только из того представления, что нейропильные элементы проводят возбуждение подобно нервным волокнам.

4. Тормозящая и облегчающая функция нейропиля спинного мозга

Для выяснения функциональной особенности нейропиля спинного мозга нужно обратиться к анализу известных фактов центральной нервной деятельности. В данном сообщении я остановлюсь только на приведенных выше фактах общего понижения и повышения спинномозговой деятельности. При раздражениях кожи и чувствительных нервов в определенных случаях после начальных рефлекторных движений или без них наступает общее торможение всей мускулатуры. Но если раздражение производится долго—несколько минут, то общее понижение возбудимости сменяется общим повышением возбудимости. Эти факты общего понижения возбудимости в течение нескольких минут, и притом помимо двигательных реакций, и затем общего повышения возбудимости в течение нескольких часов и также без вызова двигательных реакций могут послужить первым доказательством того положения, что общее повышение и понижение возбудимости без сопутствующих двигательных реакций не могут являться функцией промежуточных нейронов и вообще нейронных цепочек. Мы считаем это функцией нейропиля. Можно предполагать, что нейропиль, приведенный в активное состояние под влиянием периферических импульсов, сначала производит понижение возбудимости двигательных нейронов, т. е. тормозит возбуждение их, а впоследствии вызывает повышение их возбудимости, т. е. облегчает в них возникновение и проведение возбуждения.

Отсюда следует, что как торможение всей мускулатуры, так и определенной группы их в координированных движениях конечности происходит не через те нервные образования, которые вызывают реципрокное возбуждение. Можно предположить, что в спинном мозгу рефлекторный путь, состоящий из более или менее обособленных нейронов, служит исключительно для проведения возбуждения к определенным двигательным нейронам; что же касается спинномозгового торможения, то оно должно происходить исключительно через нейропиль.

На основании анализа ряда фактов мы пришли к следующему заключению об особенностях функциональной деятельности нейропиля в отличие от нейронных элементов.

1. Угнетающее действие нейропиля на нейронные элементы во время длительного беспрерывного раздражения может продолжаться многие минуты, а облегчающее действие нейропиля—многие часы.

Утомление нейропиля происходит при более длительном активном состоянии, чем состояние центральных нервных путей.

2. Когда активное состояние нейропиля, производящее угнетение двигательных нейронов, прекращается в связи с прекращением раздражения, угнетающее действие сменяется кратковременным повышением возбудимости, т. е. облегчающим действием.

По прекращении раздражения на базе этого повышения возбудимости двигательные нейроны вызывают усиленную двигательную реакцию «сокращение отдачи»—при наличии импульсов возбуждения со стороны каких-либо рецепторов или других отделов нервной системы.

3. Процесс, обусловливающий торможение двигательных элементов через нейропильную массу, наступает гораздо быстрее, чем возбуждение их по промежуточным нейронам. Так, например, Киселев (23) наблюдал, что в перекрестном ризгибательном рефлексе децеребрированной кошки торможение передается гораздо быстрее, чем возбуждение. Оно даже наступает на 1,5—3 сигмы раньше, чем возбуждение в одностороннем сгибательном рефлексе. Fulton (24) нашел, что торможение разгибателя колена от раздражения мышечных чувствительных нервов сгибателей на децеребрированных кошках наступает на несколько сигм раньше, чем самый быстропротекающий коленно-сухожильный разгибательный рефлекс. Наконец, в нашем институте Гедевани (10) показал то же самое на лягушках. Здесь реакция торможения проявляется на много сигм раньше рефлекторного сокращения.

4. Активное состояние распространяется по нейропилю мозга со значительным ослаблением. Так, по исследованиям нашего института, степень общего торможения или повышения возбудимости при первичном возбуждении одного какого-либо участка мозга неодинакова в ближайших и дальних участках мозга. Если раздражается чувствительный нерв задней конечности, то общее понижение или повышение рефлекторных реакций сильнее на соответствующей ноге, чем на противоположной ноге, и на задних ногах оно сильнее, чем на передних [Нарикашвили (25), Беритов и Гогава (3)].

Можно предполагать, что по нейропилю возбуждение вообще распространяется с очень большим декрементом и что это обусловлено функциональными особенностями дендритной части нейропиля. Прежде всего за это говорит указанный Lorente de Nò (41) факт существования множества синапсов вдоль одного и того же дендрита и многих тысяч синапсов на дендритах одной клетки. Если дендриты возбуждались бы согласно закону возбуждения, то тогда возбуждение дендритов одного нейрона через тысячи синапсов приводило бы каждый раз к пессимальному состоянию клетки, т. е. невозможности распространения возбуждения через эти клетки. Мы поэтому думаем, что дендриты возбуждаются в синаптическом участке и отсюда возбуждение распространяется лишь на небольшое расстояние по одной и по другой сторонам данного участка и никогда не достигает клетки. Имеются также факты, на основании которых можно заключить то же самое. По новейшим исследованиям Adrian (42), электрическое раздражение поверхности коры большого мозга отдельными индукционными ударами вызывает (у кролика, кошки и обезьяны) в раздражаемом участке и в близком соседстве с ним (на расстоянии 2—3 мм) монофазные токи, продолжительностью около 0,01 сек. Они возникают и спонтанно с длительностью до 0,1 сек. При этих медленных токах нет двигательных эффектов, даже если раздражение производится на двигательных участках коры. Эти токи устраняются при умерщвлении поверхностного слоя коры тепловой коагуляцией по методу Dusser de Barenne. Если в таком участке вставить электроды до уровня пирамидных клеток, биоэлектрические токи вновь будут наступать при раздражении, но уже эти токи будут другого рода и будут сопровождаться двигательными эффектами, если только этот опыт производится в двигательном участке.

На основании этих и других фактов Adrian предположил, что токи, вызываемые при поверхностном раздражении, обусловливаются активным состоянием поверхностного слоя коры, состоящего в основном из разветвлений дендритов, принадлежащих пирамидальным клеткам. Следовательно, на основании этих фактов можно предположить, что дендриты пирамидальных клеток, будучи возбуждены в поверхностном слое коры, не проводят возбуждения до самих клеток; значит, они проводят возбуждение с очень большим декрементом.

Означенные исследования Lorente de Nò и Adrian не касаются спинного мозга. Однако можно предположить, что во всех отделах мозга, в частности, в спинном мозгу, дендриты проводят возбуждение с большим декрементом и никогда не доводят его до клетки.

Известно, что при реципрокных иннервациях антагонистических мышц интенсивность и продолжительность возбуждения одной группы мышц более или менее совпадают с продолжительностью и интенсивностью торможения другой группы мышц тех же суставов [Sherrington(9)]. Известно также, что при стрихнинном отравлении промежуточных нейронов, наравне с усилением возбуждения одних мышц, происходит усиление торможения других мышц тех же суставов [Беритов (13)]. Это указывает, что промежуточные нейроны также участвуют в реципрокном торможении. На основании приведенных физиологических фактов, а также анатомических отношений нейропиля к промежуточным нейронам можно заключить, что нейропиль приходит в активное состояние не только непосредственно через чувствительные нейроны, но и через промежуточные нейроны. Когда промежуточные нейроны приходят в активное состояние от периферических импульсов, они действуют, с одной стороны, на определенные двигательные клетки, вызывая их возбуждение, а с другой—на нейропиль, производя через него торможение других двигательных нейронов. Вследствие этого, чем сильнее и длительнее активное состояние промежуточных нейронов, тем сильнее и длительнее будет как возбуждающая иннервация одних мышц, так и тормозящая иннервация других. Ввиду более тесной связи нейропиля данного координирующего аппарата с двигательными нейронами того же сегмента и ближайших сегментов мозга торможение ближайших двигательных нейронов будет сильнее, чем дальнейших.

Несомненно, что нейропиль действует и на те двигательные клетки, которые возбуждаются через промежуточные нейроны, и тем самым производят их торможение. В случаях, когда реципрокное возбуждение оказывает на двигательные клетки могущественное воздействие, это совершенно не заметно. В других случаях тормозящее влияние нейропиля проявляется и на этих двигательных клетках, ибо, по исследованиям нашим, а также других лабораторий, известно, что очень часто реципрокное возбуждение протекает на фоне торможения [Graham Brown (37), Беритов (13), Беритов, Бакурадзе, Нарикашвили (12) и др.].

Есть основание предполагать, что отрицательное или положительное действие нейропиля простирается не на одни только двигательные нейроны, но и вообще на все нейронные элементы, точнее—на все клетки их, связанные с наиболее активной частью нейропиля. Фактическим основанием для такого предположения служит следующее явление.

Импульсы возбуждения, беспрерывно ритмически притекающие в спинной мозг от рецепторов, распространяются здесь по задним столбам с перерывами. Эти перерывы разной продолжительности все время чередуются с периодами импульсации. Английские ученые Barron a. Matthews, открывшие это явление на кошках и лягушках, установили, что эти перерывы импульсов зависят от активного состояния серого вещества мозга. Чем активнее это вещество под влиянием внешних стимулов или под влиянием согревания, тем чаще и длительнее перерывы.

Итак, основная функция нейропиля спинного мозга, повидимому, заключается в общем понижении или повышении возбудимости нервных

клеток и проводящих путей. Когда под влиянием периферических нервных импульсов приходят в возбуждение определенные нервные пути и двигательные клетки, тогда через нейропиль испытывают понижение возбудимости близлежащие нервные клетки и проводящие пути. Вследствие этого становится возможным локальное распространение возбуждения от определенных афферентных нейронов к определенным двигательным нейронам для производства координированной реакции. Таким образом, нейропиль играет существенную роль и в координации рефлекторных реакций. Можно сказать, что координирующий аппарат каждого рефлекса включает определенный комплекс промежуточных нейронов с окружающим их нейропилем.

5. Гипотеза о происхождении тормозящей и облегчающей функции нейропиля.

Barron и Matthews (34) предполагают, что явление блокирования периферических импульсов в центральной нервной системе осуществляется через коллатерали заднекорешковых волокон, которые вступают в серое вещество мозга. Авторы думают, что коллатерали отсюда блокируют основное заднекорешковое волокно электротоническим током, который возникает в коллатералях под влиянием разности потенциалов серого вещества. В сером веществе, как известно, все время происходит периодическое длительное колебание электрического потенциала. Это является характерной особенностью активного состояния серого вещества центральной нервной системы. Это было установлено как в отношении спинного мозга [Beck (26), Hughes a. Gusser (27), Umrath (28) и др.], так и других отделов мозга [Сеченов (29), Fischer (30), Adrian a. Buytendijk (31), Adrian a. Matthews (32), Коган (33) и др.]. Электротоническое действие заключается в том, что электрический ток определенного участка серого вещества, замыкаясь через окружающие и связанные с ним заднекорешковые волокна, неминуемо должен произвести в них анодное состояние понижения возбудимости. Часто колебание потенциалов в сером веществе происходит строго ритмически [Umrath (28)]. Соответственно происходит и электротоническое действие их на заднекорешковые коллатерали, благодаря чему блокада импульсов в заднекорешковых волокнах должна происходить также ритмически.

Эта гипотеза электротонического понижения возбудимости одних нервных элементов при активном состоянии других в настоящее время разделяется и другими исследователями электрических явлений спинного мозга, как Hughes a. Gasser и Ch. u. K. Umrath.

Мы думаем, что те длительные биоэлектрические токи, которым авторы приписывают электротоническое действие, возникают в нейропиле при его активном состоянии. При каждом цериферическом раздражении определенный участок нейропиля приходит в активное состояние каждый раз наравне с определенными нейронными элементами. Эта активность нейропиля, по существу, является тем же возбуждением. Каждый элемент его, будь он клеткой, нервным окончанием, дендритом, возбуждаясь, дает ряд более или менее быстро протекающих биоэлектрических токов возбуждения. Так как здесь мы имеем густое сплетение этих элементов, то отвечающий ему суммарный биоэлектрический ток имеет сплошное и длительное протекание, благодаря суммации чрезвычайного множества разновременно протекающих токов возбуждения. Можно предполагать, что электрический потенциал, возникающий в нейропиле при его активном

состоянии может вызвать анэлектротоническую блокаду тех заднекорешковых волокон, промежуточных и двигательных клеток, коллатерали и дендриты которых принимают главное участие в образовании активного нейропиля спинного мозга. Так как активное состояние каждого участка нейропиля все время должно меняться под влиянием меняющихся внешних и внутренних условий, то естественно, что и анэлектротоническое действие его на те или другие нейронные образования будет все время колебаться ритмически.

С точки зрения электротонической природы действия активного нейропиля на нервные клетки и нервные волокна хорошо могут быть объяснены все отмеченные выше особенности функциональной деятельности нейропиля.

Угнетающее действие нейропиля продолжается несколько минут, а потом оно постепенно проходит еще во время раздражения. Чем сильнее было вначале угнетение, тем дольше оно удерживается. То же самое известно насчет анодного понижения возбудимости. Оно также постепенно проходит еще во время действия постоянного тока [Пэрна (36), Цкипуридзе (35)]. По прекращении раздражения, вызывающего торможение, в связи с быстрым прекращением последнего, обычно наступает кратковременная фаза повышенной возбудимости. То же бывает с анодным действием. Если ток прекратить в тот момент, когда имеется анодное понижение возбудимости, то непременно оно сменяется повышением возбудимости.

С гипотезой электротонического происхождения центрального торможения хорошо согласуется факт совпадения времени длительных колебаний электрического потенциала спинного мозга и периода понижения возбудимости при раздражении чувствительных нервов отдельными индукционными ударами. Как об этом можно судить по данным Гедевани и Umrath, продолжительность того и другого явлений измеряется несколькими десятыми долями секунды. Совпадение проявляется и в том отношении, что после периода пониженной возбудимости наступает кратковременный период повышенной возбудимости, подобно тому как после анэлектротонической фазы пониженной возбудимости наблюдается анэлектротоническое повышение.

Хорошо согласуется с электротонической гипотезой и тот факт, что центральное торможение двигательных клеток наступает раньше, чем приходят к ним периферические импульсы, вызвавшие это электротоническое действие. Повидимому, как только периферический импульс возбуждения доходит до мозга и нейропиль приходит в активное состояние, сейчас же под влиянием возникшей от этого разности потенциалов в двигательных клетках развивается анэлектротоническое состояние с понижением возбудимости.

Происходящее при длительных раздражениях после общего понижения возбудимости общее повышение ее может обусловливаться, с одной стороны, ослаблением анэлектротонического действия на ближайшие нервные клетки и коллатерали аксонов, как это указывалось выше, а с другой стороны, так называемым периэлектротоническим повышением возбудимости в дальнейших нервных клетках и коллатералях, как это обычно бывает на стороне анода за пределом анэлектротонического понижения возбудимости [Введенский (38)].

Наконец, отмеченный нами факт, что угнетающее действие нейропиля распространяется в мозгу с постепенным ослаблением, находит полное выражение в изменениях интенсивности длительных биоэлектрических токов. Umrath показал, что при раздражениях задней ноги эти токи сильнее всего в поясничном утолщении мозга. Они постепенно ослабевают в дальнейших отделах мозга.

Резюме

Господствующие представления о нейронном строении центральной нервной системы позвоночных животных являются недостаточными для объяснения общеизвестных физиологических явлений. Накопилось много фактов, которые противоречат этому представлению.

По новейшим исследованиям Judson Herrick и др., центральная нервная система позвоночных животных построена не по нейронному принципу, а по нейронно-нейропильному. Наряду с известными нервными путями и нервными центрами центральная нервная система содержит нейропиль, который представляет собой густое сплетение нервных отростков с синаптическими окончаниями нейритов на дендритах. Нейропиль заполняет все пространство между нервными путями и центрами и проникает в эти пути и центры. На всех ступенях развития мозга нейронные элементы сохраняют анатомическую связь с нейропильной массой. Вследствие этого активное состояние нейронных элементов всегда должно сопровождаться приведением нейропиля в активное состояние.

Мы анализировали ряд известных явлений центральной деятельности с точки зрения нейропильно-нейронного строения мозга и пришли к выводу, что основная функция нейропиля спинного мозга заключается в общем понижении или повышении возбудимости нейронных элементов. Когда под влиянием периферических нервных импульсов через промежуточные нейроны возбуждаются определенные двигательные клетки, тогда через активизируемый при этом нейропиль как близлежащие двигательные и промежуточные клетки, так и связанные с ними заднекорешковые волокна испытывают понижение возбудимости. Это обусловливает возможность локального действия определенных нервных путей, т. е. возможность локальной внешней реакции. Реципрокное торможение является частью общего торможения, а потому можно утверждать, что координация каждого рефлекса осуществляется совместным действием определенного комплекса промежуточных и двигательных нейронов и окружающего их нейропиля.

Функциональная деятельность нейропиля отличается рядом особенностей от деятельности нервных путей и центров.

1. При быстром прекращении активного состояния нейропиля, в связи с прекращением раздражения, его угнетающее действие на близлежащие, связанные с ним нервные клетки и проводящие пути сменяется облегчающим, обусловливая так называемое сокращение «отдачи».

2. Активное состояние нейропиля проявляется в виде угнетения двигательных нейронов гораздо раньше, чем активное состояние нейронных элементов в виде возбуждения тех же двигательных нейронов.

3. Активное состояние нейропиля первично возбужденного участка мозга действует угнетающим и облегчающим образом сильнее на близлежащие нервные клетки и проводящие пути, чем на отдаленные нервные пути и клетки, и притом тем слабее, чем они дальше находятся.

4. Нейропиль не так легко подвергается утомлению, как нервные центры или нервные клетки: активное состояние нейропиля может продолжаться беспрерывно в течение минут и даже часов без утомления, в то время как при том же раздражении нервные центры утомляются в течение нескольких минут и даже меньше.

Длительное колебание электрического потенциала, которое наблюдается при отведении центральной нервной системы, мы приписываем активному состоянию нейропиля. Оно, повидимому, получается в результате суммирования чрезвычайного множества биоэлектрических токов возбуждения составных элементов нейропиля.

Повидимому, в каждом участке спинного мозга длительное колебание электрического потенциала в нейропиле действует на связанные с ним

нейронные элементы электротонически, вызывая в них понижение возбудимости во время данного потенциала и повышение ее сейчас же после его прекращения, а также в результате своего длительного действия.

С этой гипотезой хорошо согласуются все отмеченные выше функциональные особенности нейропиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Herrick C. Judson, Journ. Comp. Neurol., *59*, 93, 1934.—2. Danilewsky B., Pfl. Arch., *24*, 489, 1881.—3. Беритов И. и Гогава М., К вопросу об общем торможении рефлекторной деятельности, Тр. Инст. физиол. Тбилисск. унив., *3*, 1937.—4. Beritoff J., Zeitschr. f. Biol., *89*, 59, 1930; Zeitschr. f. Biol., *89*, 77, 1930.—5. Сеченов И., Об электрическом и химическом раздражении чувствующих нервов лягушки, Петербург, 1868.—6. Wedensky N., Folia neuro-biologica, *6*, 591, 1912.—7. Cread R. S., Denny-Brown O., Eccles J. C., Liddel E. G. T. and Sherrington C. S., Reflex activity of the spinal cord, Oxford, 1932.—8. Birge E., Arch. f. Anat. u. Physiol., 1882, S. 434.—8. Sherrington C. S., The Integr. Action of the Nervous System, New Haven, 1906; 14 сообщений о реципрокной иннервации в Proc. Roy. Soc. B., *61—81*, 1897—1910.—10. Гедевани Д., Доклад на XV Межд. физиол. конгрессе, Тезисы сообщений, 1935, стр. 92.—11. Beritoff J., Pfl. Arch., *198*, 604, 1923; *202*, 265, 1923.—12. Беритов И., Бакурадзе А. и Нарикашвили С., О явлении облегчения после торможения. Труды Физиол. ин-та Тбилисск. ун-та, *3*, 1927.—13. Beritoff J., Pfl. Arch., *151*, 171, 1913; Труды Петерб. общ. естествоиспытателей, *41*, № 2, 1910; *42*, № 4, 1913.—14. Herrick C. Judson, Journ. Comp. Neurol., *59*, 229, 1934.—15. Coghill G. E., Anatomy and the problem of behaviour, Cambridge, 1929.—16. Minkowsky M., Schweiz. med. Wochenschrift, *52*. Jahrgang, № 29 u. 30, 1922; Zum gegenwärtigen Stand der Lehre von den Reflexen, Zürich—Berlin, 1925.—17. Retzius, Proc. Roy. Soc., *80*, 1908.—18. Retzius, Biolog. Untersuch., N. F., *X*, 1902.—19. Ariens Kappers C. U., Die vergleichende Anatomie d. Nervensystems d. Wirbeltiere u. d. Menschen, *1*, 203—206, 572—596, 1920.—20. Tiegs C. W., Austral. Journ. Exper. Biol. a. med. Science, *IV*, 193, 1927; *III*, 45, 69, 161, 1926.—21. Немилов А., Гистологическое строение дорсальных корешков и белого вещества спинного мозга, Петербург, 1913; Arch. f. mikroskop. Anatomie, *80*, 587, 1912.—22. Koelliker, Zeitschr. d. math.-naturwiss. Klasse d. Kais. Akad. d. Wiss. in Wien vom 5 Dez., 1901, Anat. Anz., *21*, 1902; Zeitschr. Wissenschaftl. Zoologie, *72*, H. 1, 1902.—23. Киселев М., К вопросу о центральных процессах торможения, Казанский медицинский вестник, № 4—5, 389, 1931.—24. Fulton J. F., Muscular Contraction etc., 1926, p. 318—320.—25. Нарикашвили С., О роли проприоцептивных и кожных раздражений в ц. н. с., Пробл. нервн. сист. и повед., Сборн., посвящ. проф. И. Бериташвили, 1936.—26. Beck A., Pfl. Arch., *155*, 461, 1914.—27. Hughes Jos. a. Gasser Herb., Am. Journ. Physiol., *108*, 265, 307, 1934.—28. Umrath K., Pfl. Arch., *233*, 366, 1933; *234*, 562, 1934.—29. Сеченов И., Избранные труды, 1935.—30. Fischer M., Pfl. Arch., *23*, 161, 1933; *233*, 738, 1934.—31. Adrian E. a. Buytendijk, Journ. Physiol., *71*, 121, 1931.—32. Adrian E. a. Matthews B., Journ. Physiol., *84*, 440, 1934.—33. Коган А., О применении электроэнцефалографии в исследовании подкорковой области, 1936.—34. Barron D. H. a. Matthews B. C., Journ. Physiol., *85*, 73, 104, 1935.—35. Цкипуридзе Л., Об электротонических явлениях нерва, Тр. инст. физиол. Тбилисс. унив., *3*, 1937.—36. Пэрна Н., Труды Петерб. общ. естествоиспытателей, *43*, в. 3, 1914.—37. Graham Brown T., Quart. Journ. of Exp. Physiol., *4*, 331, 1911; *5*, 287, 1912.—38. Введенский Н., Изв. Росс. академии наук, стр. 333, 1920.—39. Herrick C. Judson, Neurological foundation of animal behaviour, New York, 1924.—40. Rogers Charles Gardner, Text book of comparative Physiology, New York, 1927.—41. Lorente de Nò, Journ. f. Psychol. u. Neur., *46*, 113, 1934.—42. Adrian E. D., Journ. Physiol., *88*, 127, 1936.

NEUROPIL OF THE SPINAL CORD AND ITS PHYSIOLOGICAL FUNCTION

I. Beritoff

Tbilisi (Tiflis)

The existing conception of the neurone structure of the central nervous system of vertebrates is insufficient for explanation of the well known physiological occurences. Many facts have accumulated contradicting the present conception.

According to the latest investigation of C. Judson Herrick and others, the C. N. S. of vertebrates is constructed not on the neurone, but on the neurone-neuropil principle. The C. N. S. contains along with the known nervous paths and nervous centres the neuropil which represents a thick felt-work of nervous processes with the synaptic endings of neurites terminating on dendrites. Neuropil fills all the spaces between nervous paths and centres, penetrating into these paths and centres. The nervous paths and centres preserve an anatomical connection with the neuropil mass in all stages of development of the brain. Due to this the active state of nervous paths and centres must always be accompanied by the activity of neuropil.

We analysed a series of well known occurences of the central activity from the point of view of neurone-neuropil structure of the brain and came to the conclusion that the fundamental function of the neuropil of the spinal cord consists in a general decrease or increase of the excitability of the nervous paths and centres. When certain motor cells are excited through the nervous paths and centres under the influence of peripheral nervous impulses then the contiguous motor and internuncial cells as well as the fibres of posterior roots connected with them, experience through the active neuropil a decrease of excitability. This provides conditions for the possibility of local activity of certain nervous paths, i. e., the possibility of local external reaction. The reciprocal inhibition is part of the general inhibition; it is possible therefore to conclude that the coordination of each reflex is realized through the joint action of a certain complex of the internuncial and motor neurones and the neuropil surrounding them.

The functional activity of neuropil differs from the nervous paths and centres by a whole chain of peculiarities.

1. With the rapid cesssation of neuropil's active state in connection with the cessation of stimulation, its depressive or inhibitory action upon neighbouring nervous cells and conductive paths is replaced by facilitation which conditions so-called «rebound contraction».

2. The active state of neuropil is manifested in the depression of the motor cells much earlier than the active state of these cells becomes evident as an excitation.

3. The active state of neuropil of the primarily excited section of the spinal cord acts most strongly upon the neighbouring nervous cells and conductive paths in both inhibitory and facilitating ways. Its action upon the remote nervous paths and cells is weaker. The farther these nervous paths and cells the weaker the action.

4. Neuropil does not submit to fatigue as easily as the nervous centres or nervous cells: the active state of neuropil can last continuously for minutes and even hours, whereas nervous centres are fatigued at the same stimulation during a few minutes or even shorter time.

We attribute the slow changes of the electrical potential observed upon leading the C. N. S. off, to the active state of neuropil. It evidently results from summation of the extreme multitude of bioelectrical currents of excitation of the compound elements of neuropil.

Evidently the prolonged oscillations of the electric potential in neuropil, in each section of the spinal cord, acts upon the nervous paths and cells connected with it electrotonically, causing in them the decrease of excitability during the given potential and an increase of excitability immediately after cessation of the latter or as a result of its prolonged action.

All the above marked functional peculiarities of the neuropil conform well with this hypothesis.

ÜBER DEN BLUTSTROM IN DEN KAPILLAREN DER RUHENDEN UND TÄTIGEN SPEICHELDRÜSE

von *E. Th. von Brücke* und *A. Zwiauer*

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Innsbruck

Der Erinnerung an den grossen Meister I. P. Pawlow sei diese Mitteilung einiger Versuche gewidmet, die an der Speicheldrüse des Hundes angestellt wurden, an jenem Organ, dessen wechselnde Tätigkeit Pawlow viele Jahrzehnte lang als Leitstern diente, während er auf neuen Wegen in das Gebiet der zentralnervösen Reaktionen vordrang.

Seit den Untersuchungen Claude Bernards galten die durch die Chorda zur Submaxillardrüse ziehenden Gefässnerven als klassisches Beispiel der Vasodilatatoren. Ihre Erregung vergrössert das die Drüse durchfliessende Blutvolumen um ein mehrfaches, und es wurde allgemein angenommen, dass diese Erhöhung der Durchblutung sich auch an den Kapillaren der Drüse nachweisen lassen müsste.

Es war daher sehr auffallend, dass Holzlöhner und Niessing (1) bei Chorda-Reizung und nach Pilocarpininjektionen eine Drosselung des Blutstroms in den Kapillaren der Gl. submaxillaris beobachtet haben. Sie geben an, dass die Reizung der Chorda-Fasern « ein deutliches Stocken des Blutstromes in verschiedenen grösseren Kapillargebieten » hervorrief. «Bei stärkerer Sekretion waren oft sämtliche im Gesichtsfeld liegenden kleinen Kapillaren gedrosselt». Nach einer intravenösen Pilokarpininjektion stand das Blut in den Kapillaren vollkommen still.

Wir dachten zunächtst daran, dass die über das physiologische Mass hinausgehende Sekretion bei einer künstlichen Reizung der Chorda-Fasern oder bei Pilocarpinwirkung eine abnorme Schwellung der Drüse und so eine Kompression der Kapillaren bewirken könnte, und wollten daher die Durchblutung der Kapillaren während einer reflektorisch von der Mundhöhlenschleimhaut ausgelösten Speichelsekretion beobachten. Aber schon bei einer Wiederholung der Versuche von Holzlöhner und Niessing kamen wir zu der Überzeugung, dass die beschriebene Drosselung des Blutstromes in den Kapillaren—auch bei der Chordareizung und nach Pilocarpin—nicht als ein physiologischer Vorgang anzusehen sei.

Methodik: Wir haben die Strömung in den Kapillaren der Drüsenoberfläche unter verschiedenen Bedingungen bei neun Hunden im auffallenden Lichte beobachtet (Reichert's Kapillarmikroskop, Vergrösserung 200 fach).

Die Tiere waren teils mit Morphin und Pernocton, teils mit Morphin und Dial narkotisiert; wenn sich die Narkose als zu seicht erwies, bekamen sie während der Operation noch etwas Äether. Zur Erleichterung der Präparation des Drüsenganges und des N. lingualis haben wir in der Regel den M. biventer durchschnitten und den caudalen Muskelstumpf durch einen Gewichtshaken medialwärts abgezogen. Der N. lingualis wurde zentral und peripher vom Abgange des N. submaxillaris durchschnitten und in versenkbare, mit einem Hartgummideckel versehene Elektrode eingelegt, die dann durch eine Naht an der Haut oder am Mundhohlenboden fixiert wurde. In den Gang wurde eine Kanüle eingebunden; die Oberfläche der Drüse wurden an der ventralen Seite freigelegt und ihre bindegewebige Kapsel abpräpariert. Um auxiliäre, sich mitunter auf die Drüse fortpflanzende Atembewegungen zu verringern, wurden die Hunde tracheotomiert.

Die Zeichnung der Abb. 1 gibt ein charakteristisches Bild von dem Kapillarnetz, das die Endstücke der Drüse umspinnt. Als dunkelrote kreisförmige «Löcher» erkennt man die zahlreichen Stellen, an denen Kapillaren aus dem Drüseninneren an die Oberfläche gelangen oder von der Oberfläche in die Tiefe eindringen. Bei längerer Beobachtung eines Gesichtsfeldes sieht man mitunter die Strömungsrichtung in einzelnen Kapillaren wechseln. Regelmässig sieht man ferner einen Teil der Kapillaren nur mit Plasma gefüllt und nur eben angedeutet erkennbar (in der Zeichnung zum Teil gestrichelt wiedergegeben). Beobachtet man die gleiche Stelle der Drüsenoberfläche während längerer Zeit, so bemerkt man oft, dass vorher durchblutete Kapillaren leer werden und sich dafür andere, vorher leere Kapillaren öffnen und eine lebhafte Blutströmung zeigen. Es entspricht dies den bekannten Anschauungen Krogh's, dass in ruhenden Organen zur «Oekonomie des Blutvolumens» immer nur ein Teil der Kapillaren offen ist, und dass sich die einzelnen Kapillaren eines Netzes alternierend schliessen und öffnen (2).

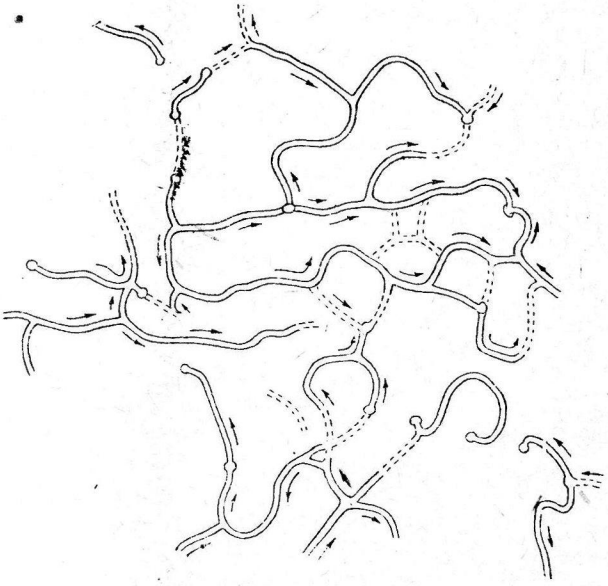


Abb. 1. Skizze einer Stelle des Kapillarnetzes, das die Gl. submaxillaris umspinnt (Vergr. 1: 225). Die gestrichelt gezeichneten Kapillaren waren teils undeutlich erkennbar, teils waren sie zur Zeit der Anfertigung der Zeichnung nicht durchströmt (Hund 8).

Ob dieser Wechsel in der Verteilung des Blutstromes innerhalb des Kapillarnetzes periodisch erfolgt, oder ob sich an ihm sonst irgend welche Gesetzmässigkeiten nachweisen lassen, haben wir nicht untersucht. Dagegen haben wir bei zwei Hunden (Nr. 3 und 4) ein anderes, ausserordentlich auffallendes Verhalten des Kapillarblutstromes beobachtet: In recht regelmässigem Rhythmus wechselten in diesen Fällen gleichzeitig in fast a l l e n innerhalb des Gesichtsfeldes sichtbaren Kapillaren Phasen rascher Blutströmung mit Phasen vollständigen Stillstandes; nur in wenigen Kapillaren kam die Strömung während der Ruhephasen nicht vollständig zum Stillstand, so dass also in ihnen die Strömung abwechselnd ganz langsam und dann wieder rasch erfolgte. Der Wechsel vom Stillstand zur raschen Strömung und umgekehrt erfolgte binnen 1 bis 2 Sek.; dabei schien uns die Beschleunigung der Blutströmung etwas rascher zu erfolgen als ihre Verzögerung. Die Gesamtdauer der Periode (Ruhephase + Strömungsphase) betrug in der Regel 20 bis 30 Sek. Die Ruhephase dauerte durchschnittlich etwa ebenso lange wie die Phase der Strömung, mitunter konnte aber auch die eine um ein mehrfaches länger oder kürzer dauern als die andere. Die Abb. 2 gibt ein Bild dieser nicht absolut regelmässigen Periodik (Beginn und Ende der Strömungsphasen wurden nach der Sekundenuhr notiert und danach die Zeichnung angefertigt); gegen Ende dieses Versuches wurde der gleichseitige Halssympathicus gereizt, worauf nach Ablauf zweier weiterer Perioden die Strömung in den Kapillaren kontinuierlich wurde. Ob dieses Aufhören der Periodik wirklich als Folge der Sympathicusreizung

anzusehen ist, oder ob es spontan erfolgte, lässt sich nach diesem einen Versuche nicht sagen; wir konnten den Versuch nicht wiederholen, weil die weiteren fünf Versuchshunde keine solche Periodik der Blutströmung zeigten. Bei dem anderen Hunde (Nr. 3), an dem wir die Periodik beobachteten, fanden wir, dass die Dauer der Gesamtperiode (Strömung + Ruhe) während einer länger dauernden Chordareizung sich allmählich etwas verkürzte; die drei letzten Perioden vor Beginn der Chordareizung dauerten 28, 26 und 29 Sek., die folgenden sechs Perioden während der Chordareizung dauerten 29, 25, 26, 24, 21 und 19 Sek. Bei diesem Hunde hörte die Periodik, nachdem wir sie über 2 Std. beobachtet hatten, spontan auf, und die Blutströmung in den Kapillaren wurde kontinuierlich.

Die hier beschriebene Periodik ist grundsätzlich verschieden von der oben besprochenen Erscheinung, dass immer nur ein Teil der in einem Gesichtsfeld sichtbaren Kapillaren durchblutet wird; die Periodik zeigt

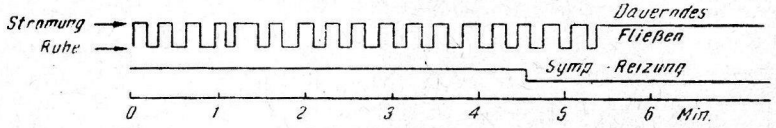


Abb. 2. Langsame Periodik der Blutströmung in den Kapillaren (Hund 3).

sich an allen jeweils sichtbaren Kapillaren gleichzeitig und gleichsinnig, und die Kapillaren sind auch während der Phase des Stillstehens des Blutes dicht mit Blutkörperchen gefüllt; bei dem alternierenden sich Schliessen und Oeffnen der Kapillaren dagegen entleeren sich einzelne Kapillaren vollkommen, während sich gleichzeitig andere füllen und eine lebhafte Blutströmung zeigen.

Als Ursache der Periodik könnten träge rhythmische Kontraktionen der das beobachtete Kapillarnetz speisenden Arterien und Arteriolen in Frage kommen; eine so bedingte zeitweise erfolgende Sperrung des Blutzuflusses in das eine oder andere Kapillarnetz haben zum Beispiel E. R. und E. L. Clark (3) beobachtet. Andererseits sahen die gleichen Autoren (4) an den Gefässen des Kaninchenohres auch ähnliche aber frequentere rhythmische Schliessungen und Oeffnungen der arterio-venösen Anastomosen; auch auf diesem Wege könnte also eine Periodik in der Blutströmung innerhalb eines Kapillargebietes zustandekommen.

Vielleicht steht auch folgende auffallende Beobachtung in Beziehung zur Periodik der Kapillardurchblutung: Bei kurzdauernden faradischen Reizungen (2 Sek.) des cranialen Stumpfes des Halssympathicus trat bei einem Hunde (Nr. 5) fast unmittelbar nach Beginn der Reizung ein Stillstand der Strömung in fast allen sichtbaren Drüsenkapillaren ein. Dabei wurden die Kapillaren deutlich enger, die meisten enthielten schliesslich nur mehr Plasma und keine Blutkörperchen. Etwa 10 sek. später begann das Blut wieder zu strömen (in einzelnen Kapillaren in der entgegengesetzten Richtung), das Blut strömte etwa mit normaler Geschwindigkeit, aber nach 28 bis 32 Sek. (von der Reizung an gerechnet) trat neuerdings eine etwa 10 Sek. dauernde Verengerung der Kapillaren und ein Stillstand der Strömung ein; dann begann wieder ein lebhaftes Strömen, und nur in einigen Fällen haben wir andeutungsweise noch eine dritte Verzögerung des Blutstromes in den Kapillaren beobachtet.

Ob diese Periodik in der vasoconstrictorischen Wirkung der Sympathicusreizung an den Drüsengefässen regelmässig zu beobachten ist, müssen erst weitere Versuche lehren. Wir haben sie an dem einenH und während 1½ Std. nach Sympathicusreizungen immer wieder auftreten sehen, und zwar schon

bei einem RA. von 25 cm, während die Schwelle für die Pupillenerweiterung bei 27 cm lag.

Unser besonderes Augenmerk haben wir der Blutströmung in den Kapillaren während der Sekretion der Gl. submaxillaris gewidmet. «Entscheidend» für die Annahme einer Drosselung der Kapillaren während der Sekretion war für Holzlöhner und Niessing das Durchblutungsbild nach Pilocarpin-Injektion: «in sämtlichen Versuchen war bei der sehr starken Sekretförderung die Kapillardrosselung noch ausgeprägter als bei elektrischer Reizung, das heisst es hörten selbst die Pendelbewegungen der roten Blutkörperchen auf». Diese Beobachtung haben wir wiederholt vollkommen bestätigen können, es handelt sich bei ihr aber nicht um eine Gefässwirkung des Pilocarpins, sondern um eine Herzwirkung. Hölzlöhner u. Niessing haben ihren Versuchstieren (Hunden und Katzen) 2 ccm einer 1% Lösung

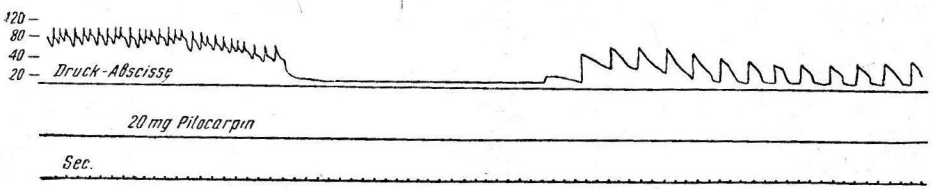


Abb. 3. Wirkung einer Injektion von 20 mg Pilocarpinum hydrochloricum auf Herztätigkeit und Blutdruck. Die Marke bezeichnet das Ende der Injektion in die V. femoralis. (v. Frey'-sches Membran-Manometer; links Eichung. Vor der Injektion respiratorische Arhythmie des Herzens. Hund Nr. 8, 14 kg).

intravenös injiziert. Die Kurve der Abb. 3 zeigt zum Beispiel die Wirkung dieser Dosis auf den Blutdruck eines 14 kg schweren Hundes. Wir sehen, dass wenige Sekunden nach Beendigung der Injektion das Herz stillsteht.

Der Stillstand dauerte in diesem Versuche 23 Sek.; bei einem 6 kg schweren Hunde (Nr. 7) dauerte er 35 Sek., bei einem 18 kg schweren (Nr. 9) trat zwar kein Stillstand ein, aber die Schlagfrequenz pro Minute sank von 100 auf 26 bis 33, zum Teil wurden die Systolen arhythmisch, so dass diastolische Pausen von bis zu 7 Sek. Dauer eintraten und der Blutdruck tief absank. Aehnlich verhielten sich zwei Katzen gegenüber solchen Pilocarpindosen (Schlagfrequenzabnahme von 196 auf 36, bezw. von 156 auf 46 mit Pulsarhythmie und tiefem Abfall des Blutdruckes); wenige Minuten nach der Injektion verendeten diese beiden Katzen.

Der Herzstillstand, bezw. dass tiefe Absinken des Blutdrucks bedingt vorübergehend das Auftreten einer stürmischen Atmung (oft auch Harn- und Kotentleerung), welche die mikroskopische Beobachtung der Drüse erschwert. Wir haben aber bei den drei Hunden, an denen wir die Wirkung der grossen Pilokarpindosis verfolgt haben, den nach der Blutdruckkurve ohne Weiteres zu erwartenden, mehrere Minuten andauernden Stillstand des Blutes in den Drüsenkapillaren deutlich gesehen. In einem dieser Fälle lag auch eine kleine Vene im Gesichtsfeld; auch in dieser war nach der Injektion keine Strömung mehr zu sehen. Diese Beobachtung steht im Wiederspruch zu den Angaben Holzlöhners u. Niessings, die nach Pilocarpin eine Beschleunigung des venösen Blutstromes gesehen zu haben glauben. Dass bei einer so verlangsamten Herztätigkeit, wie sie nach dem Stillstand wieder einsetzt, das Blut auch in den Venen «einen pulsierenden Rhythmus» zeigen kann (Holzlöhner u. Niessing), erscheint dagegen durchaus verständlich.

Ein ganz anderes Bild des Kapillarkreislaufes erhält man nach der Injektion kleinerer Pilocarpindosen (vgl. Abb. 4). Auch nach Injektion von nur 1 mg Pilocarpin sinkt der Blutdruck (trotz der gleichzeitigen Beschleuningen der Herztätigkeit) vorübergehend etwas ab. Dabei haben

wir aber regelmässig eine die Injektion lange überdauernde Beschleunigung der Strömung in den Kapillaren gesehen. Somit können die Pilocarpinversuche von Holzlöhner und Niessing gewiss nicht als Beweis für eine Kapillardrosselung bei erhöhter Tätigkeit der Speicheldrüse angesehen werden, sondern sie zeigen nur neuerdings, dass auch eine nicht oder mangelhaft durchblutete Speicheldrüse noch zu sezernieren vermag.

Auch die an allen neun Hunden ausgeführten Chordareizversuche haben uns nicht davon überzeugen können, dass in der Gl. submaxillaris eine Drosselung des Kapillarstromes während der erhöhten Durchblutung der Drüse eintritt.

Bei den ersten sechs Hunden haben wir schon vor Beginn des Versuches den M. biventer durchschnitten, so dass also auch der Ausführungsgang der Drüse vollkommen freilag. Das übereinstimmende Ergebnis dieser Ver-

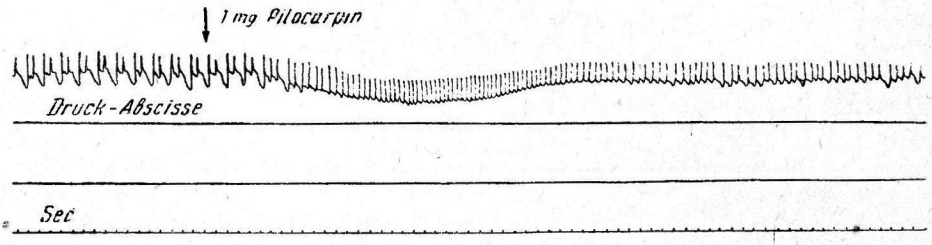


Abb. 4. Wirkung einer Injektion von 1 mg Pilocarpinum hydrochloricum auf den Blutdruck (Hund Nr. 8. Diese Injektion wurde vor der in Abb. 3 mitgeteilten ausgeführt).

suche war, dass eine sekretorisch wirksame Reizung des N. submaxillaris fast ausnahmslos eine ungemein eindringliche Beschleunigung der Blutströmung in den Kapillaren hervorrief. Diese Wirkung war immer schon wenige Sekunden nach Beginn der Reizung zu sehen; die Strömung wurde oft so ausserordentlich beschleunigt, dass sie an vielen Kapillaren kaum oder gar nicht mehr direkt sichtbar war, sondern dass erst nach Schluss der Reizung, wenn die Strömung wieder etwas langsamer geworden war, das rasche Fliessen, zum Beispiel am Vorbeischiessen der Leukozyten, zu erkennen war. Wir haben die Chorda während mehrerer Stunden immer wieder gereizt und uns immer von neuem von der Beschleunigung der Strömung in den Kapillaren überzeugt. Auch verschiedenen Kollegen konnten wir diese Reizwirkung demonstrieren. Auch bei den zwei Hunden, die, wie oben besprochen wurde, ein periodisches Strömen und Stillstehen in den Kapillaren zeigten, bewirkte die Reizung der Chordafasern eine sehr energische Beschleunigung des Kapillarkreislaufes während der Strömungsphase.

Nur bei den allerersten Reizungen oder bei der ersten Reizung nach einer längeren Mittagpause haben wir an drei von diesen sechs Hunden eine Ausnahme von dem hier beschriebenen Verhalten beobachtet: In diesen Fällen sahen auch wir—wenn auch manchmal nur im ersten Moment der Reizung—eine mehr oder weniger deutliche Verlangsamung der Kapillardurchblutung eintreten, aber meist hatte schon die zweite Reizung nur mehr die typische beschleunigende Wirkung.

Nicht einheitlich war die Wirkung der Chordareizung auf die Weite der Kapillaren. Wir haben, auch bei ein und demselben Hunde, bei manchen Reizungen eine deutliche Erweiterung, ein Dunklerwerden der Kapillaren und ein Verschwinden der Plasmalücken, also eine dilatatorische Wirkung gesehen, bei anderen Reizungen dagegen ein Engerwerden der beobachteten Kapillarschlingen. Trotz einer solchen Verengerung trat aber in den betreffenden Kapillaren oft eine ganz enorme Beschleunigung der Blutströmung ein. Häufig haben wir während der Chorda-Reizungen ein sich Oeffnen vorher

nicht durchströmter Kapillaren gesehen, und zwar auch dies unabhängig davon, ob die Reizung auf andere Kapillaren erweiternd oder verengernd wirkte. Im Gegensatz zu einer solchen Kapillarverengerung, bei der gleichzeitig die Durchblutungsgeschwindigkeit ansteigt, tritt bei einer Sympathicusreizung oder auch nach einer Adrenalininjektion gleichzeitig mit der Kapillarkontraktion ein vollkommener Stillstand der Blutströmung ein, wie dies auch Holzlöhner und Niessing beobachtet haben.

Unsere Erfahrung, dass die charakteristische Wirkung einer Chorda-Reizung in einer Beschleunigung des kapillaren Blutstromes besteht, stimmt nicht mit den Beobachtungen von Holzlöhner und Niessing überein, die bei der Reizung der Chordafasern «in allen Versuchen ein deutliches Stocken des Blutstromes in verschiedenen grösseren Kapillargebieten» gesehen haben. Sie geben an, dass bei stärkerer Sekretion dieses Stocken «schlagartig», mit einer Latenz von weniger als 1 Sek. auftrat, und dass die Drosselung die 20 Sek. dauernde Reizung ungefähr 1 Min. überdauerte. Eine Verengerung der Kapillaren trat dabei nie auf. Bei schwacher Sekretion war die Latenzzeit länger und die Wiederkehr des normal raschen Blutstromes nach Beendigung der Reizung beschleunigt. «Von dieser Strömung zeigten sich Übergänge zu einem Langsamerwerden des Blutstromes gleichzeitig mit einer Erweiterung der betreffenden Schlingen, während einzelne weitere Schlingen sich verbreiterten und eine Beschleunigung des Blutstromes erkennen liessen». Nur bei Reizungen, die zu schwach waren, um eine Speichelsekretion auszulösen, sahen auch Holzlöhner und Niessing eine Erweiterung sämtlicher Gefässe, wobei in einzelnen weiten Schlingen der Blutstrom beschleunigt sein konnte.

Wie der Widerspruch zwischen diesen Befunden und unseren eigenen zustandekommt, können wir nicht mit aller Sicherheit angeben. Wir dachten in erster Linie daran, dass vielleicht bei den Versuchen von Holzlöhner und Niessing der Sekretabfluss aus der Drüse irgendwie erschwert gewesen sein könnte, so dass der Blutkreislauf in der Drüse m e c h a n i s c h behindert gewesen wäre.

Eine Erschwerung des Sekretabflusses müsste sich bei dem hohen Absonderungsdruck der Speicheldrüse keineswegs in einem Versiegen der Sekretion äussern, eine partielle Speichelstauung könnte aber zu einer Schwellung der Drüse und auf diese Weise zu einer Zirkulationsstörung führen. Es wäre auch denkbar gewesen, dass dabei das Ausmass, in dem die fibröse Kapsel der Drüse entfernt worden war, eine Rolle gespielt hätte; vergleichende Beobachtungen des Kapillarkreislaufes nach Abpräparieren eines nur ganz kleinen Stückes der bindegewebigen Kapsel und dann nach der Freilegung der g a n z e n ventralen Drüsenoberfläche haben uns aber keinen Unterschied in Aenderung des Kapillarbildes während einer Chordareizung ergeben.

Da es in manchen Instituten üblich ist, die Versuche an der Gl. submaxillaris ohne Durchschneidung des M. biventer auszuführen, haben wir bei drei Hunden festzustellen gesucht, ob die Chordareizung bei intaktem M. biventer eine andere Wirkung auf den Kapillarkreislauf erkennen lässt, als jene, welche wir bisher beobachtet hatten. Dies war in der Tat der Fall. Bei dem ersten dieser Hunde hatten wir zunächst den N. lingualis zentral vom Abgange des N. submaxillaris nicht durchschnitten. Die Reizung des Nerven rief reflektorische Kontraktionen des M. biventer (Zungen-Kiefer-Reflex) hervor, die anscheinend die Ursache der beobachteten Störung des Speichelabflusses waren: Die Drüse schwoll merklich an, und der sezernierte Speichel war auffallend zähflüssig und fadenziehend. Aber auch nach der Abtrennung des N. submaxillaris vom N. lingualis sahen wir in diesem Versuche bei Reizung der Chordafasern nicht, wie sonst, eine allgemeine Beschleunigung des Blutstromes in den Kapillaren, sondern in einzelnen

Kapillaren trat regelmässig ein Stillstand der Strömung, bezw. eine rückläufige Strömung ein. Jetzt wurde der M. biventer durchschnitten und der aborale Muskelstumpf medialwärts abgezogen. Nach diesem Eingriff trat bei der Chordareizung kein Stocken des Blutstromes in den Kapillaren mehr ein; anfangs war die Strömung auch ohne Erregung der Chorda äusserst rasch und eine Beschleunigung während der Reizung kaum merklich; aber später war in allen sichtbaren Kapillaren die Förderung des Kreislaufes während der Reizung ganz deutlich zu sehen. Ebenso war bei den beiden anderen Hunden dieser Reihe, solange der M. biventer nicht durchschnitten worden war, an einem grossen Teil der Kapillaren während jeder Reizung der Chordafasern ein Stillstand, bezw. eine Verlangsamung oder ein Hin- und Herpendeln der kapillaren Blutsäule im Herzschlagrhythmus zu sehen. Nachdem wir aber (bei einem dieser Hunde) den Digastricus durchschnitten hatten, trat während der Chordareizung wieder die typische Beschleunigung des Blutstromes in allen sichtbaren Kapillaren ein.

Der Ausführungsgang der Submaxillardrüse verläuft beim Hunde an der medialen Seite der langgestreckten G. sublingualis neben ihrem Ausführungsgange oralwärts, und wird in seinem Verlaufe von dem Bauche des M. biventer gekreuzt. Es wäre denkbar, dass dieser Muskel, vor allem, wenn er sich bei fixiertem Unterkiefer kontrahiert, einen Druck auf die Speichelgänge ausübt, den Speichelabfluss erschwert und so zu einer Speichelstauung und Drucksteigerung in der Drüse führt.

Durch einen Zufall haben wir einmal die Wirkung einer solchen Störung des Speichelabflusses beobachtet: Es drückte in diesem Falle das Metallrohr, in dem die Beleuchtungslampe steckt, gegen den Mundhöhlenboden und behinderte auf irgend eine Weise das Abfliessen des Speichels. Auch in diesem Falle trat bei der Chordareizung keine Beschleunigung, sondern in manchen Kapillaren eine Verzögerung und ein Stocken der Blutströmung ein. Nach richtiger Einstellung der Lampenhülse änderte sich das Bild bei Reizung der Chordafasern sofort: sie bewirkte jetzt die typische Beschleunigung des Blutstromes.

Auffallend erscheint es uns in diesem Zusammenhange, dass unsere Beobachtungen noch in einem weiteren Punkte von denen Holzlöhners und Niessings abweichen. Sie schreiben: «Mit entsprechend kurzer Latenzzeit setzte nach dem Beginn der Sympathicusreizung eine schlagartige Bewegung der Drüsenoberfläche ein, die bei starker Vergrösserung ein ausgiebiges Nachstellen und zwar ein Tieferstellen des Triebes erforderte. Die Drüse entfernte sich also ruckartig vom Objektiv; dies passt zu der Vorstellung einer schnell einsetzenden Verkleinerung bezw. Kontraktion der Drüse nach dem Reizbeginn». Wir haben bei unseren Versuchen anfangs hie und da solche Bewegungen der Drüse gesehen, doch sind wir zur Ueberzeugung gekommen, dass es sich dabei um mitgeteilte Bewegungen der benachbarten Muskulatur, und nicht um Eigenbewegungen der Drüse gehandelt hat, denn wenn der N. submaxillaris gut isoliert in den Elektroden liegt und der Lingualisstamm durchschnitten ist, haben wir auch bei kräftigen faradischen Reizungen, die zu einer sehr lebhaften Speichelabsonderung führten (in einem Falle zum Beispiel 28 Tropfen pro Minute), nie die leiseste Bewegung der Drüse gesehen. Wir vermuten daher auch aus der «ruckartigen» Bewegung der Drüse, dass bei den Versuchen von Hölzlöhner und Niessing Muskelkontraktionen oder irgend welche andere uns unbekannte Momente den Speichelabfluss erschwert haben, und dass die Steigerung des intraglandulären Druckes während einer Chordareizung die Strömung des Blutes durch die Kapillaren erschwert hat. Holzlöhner und Niessing haben selbst eine Drosselung in fast sämtlichen Kapillaren nach einer Drucksteigerung im Ausführungsgang der Drüse beobachtet. Schwer verständlich bleibt es allerdings, weshalb in ihren Versuchen gleichzeitig mit dem Stillstand der Blut-

strömung in den Kapillaren die Strömung in kleinen Venen beschleunigt gewesen ist.

Auch unsere oben erwähnte Beobachtung, dass manchmal die allererste Chordareizung an einem Hunde eine Verzögerung des Blutstromes in den Kapillaren bewirkte, lässt sich vielleicht durch die Annahme erklären, dass in diesen Fällen der Speichel bei seinem Abfluss erst irgendwelche Widerstände zu überwinden hatte, bevor er—bei den späteren Reizversuchen—frei abfliessen konnte.

Es schien uns wichtig, die Frage nach dem Verhalten des Blutstromes in den Kapillaren der ruhenden und tätigen Speicheldrüse neuerdings zu untersuchen, denn wenn die Sekretionsphase normalerweise wirklich von einer Drosselung des Kreislaufes in den Kapillaren begleitet wäre, so müssten wir, wie auch Holzlöhner und Niessing hervorheben, unsere Vorstellungen von der Sekretbildung weitgehend ändern. Nach den Ergebnissen unserer Versuche dürfen wir aber wohl an der alten Vorstellung festhalten, dass die Drüsenzellen das für die Sekretbildung nötige Wasser (sowie auch gelöste Stoffe) aus den während der Drüsentätigkeit stärker durchbluteten Kapillaren aufnehmen.

Zusammenfassung

An neun Hunden wurden in auffallendem Lichte die Kapillaren an der Oberfläche der Gl. submaxillaris während der Ruhe und während einer durch Chordareizung oder durch Pilocarpin ausgelösten Sekretion beobachtet.

Während der Drüsenruhe ist immer nur ein Teil der Drüsenkapillaren durchblutet. Bei einzelnen Hunden strömte das Blut in den Kapillaren nicht kontinuierlich, sondern es folgten einander in ziemlich regelmässigem Rhythmus Phasen einer raschen Blutströmung und Phasen, während derer das Blut fast in allen jeweils sichtbaren Kapillaren stillstand oder ganz langsam strömte. Die Gesamtdauer einer solchen Periode (Strömungsphase + Ruhephase) betrug in diesen Fällen 20 bis 30 Sek. Möglicherweise ist diese Periodik nervös beeinflussbar; hierauf weist auch die Beobachtung hin, dass eine Sympathicusreizung mitunter eine periodisch wiederkehrende Verengerung und Erweiterung der Kapillaren auslöst.

Pilocarpin bewirkt eine Beschleunigung des Blutstromes in den Kapillaren; nur Dosen, die eine tiefe Blutdrucksenkung oder gar einen vorübergehenden Herzstillstand hervorrufen, führen, obwohl sie sekretorisch wirksam sind, zu einem Stocken des Blutstromes in den Drüsenkapillaren. Auch die Reizung der Chordafasern löst in der Regel eine Beschleunigung der Strömung in den Kapillaren der Gl. submaxillaris aus; dabei öffnen sich oft neue, vorher nicht durchblutete Kapillaren. Wenn während einer Chordareizung eine Verzögerung des Kapillarenkreislaufes eintritt, so dürfte diese auf eine Drucksteigerung in der Drüse infolge einer Störung des Sekretabflusses zurückzuführen sein.

LITERATUR

1. Holzlöhner E. und Niessing C., Über Kapillardrosselung bei vermehrter Organdurchblutung, Ztschr. f. Biol., *97*, S. 108, 1936.—2. Krogh A. Anatomie und Physiologie der Kapillaren, 2. Aufl., J. Springer, Berlin, 1929. S. 206 ff.—3. Clark E. R. u. E. L., Am. Journ. Anat., *49*, 441, 1932.—4. Clark E. R. u. E. L., Am. Journ. Anat., *54*, 229, 1934.

О КРОВЕТОКЕ ЧЕРЕЗ КАПИЛЛЯРЫ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПОКОЕ И РАБОТЕ[1]

E. Th. von Brücke u. *A. Zwiauer*

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Innsbruck

Памяти великого ученого И. П. Павлова мы посвящаем настоящее сообщение о некоторых опытах, произведенных на слюнной железе собаки, на том органе, изменения деятельности которого на протяжении многих десятилетий служили И. П. Павлову той основой, на которой он построил свое исследование высших нервных реакций, использовав при этом новые пути.

Со времени исследований Claude Bernard сосудодвигательные нервы, идущие в составе chorda tympani к подчелюстной железе, считались классическим примером сосудорасширителей. Раздражение этих нервов влечет за собой увеличение объема протекающей через железу крови во много раз; соответственно с этим считалось, что увеличение кровотока через капилляры слюнной железы должно быть явлением, которое не требует особых доказательств.

С этой точки зрения нельзя было не изумиться, что Holzlöhner u. Niessing (1) отметили при раздражении хорды, а также после инъекций пилокарпина застой крови в капиллярах подчелюстной железы. Эти авторы сообщают, что раздражение волокон хорды вызывает «отчетливую задержку кровотока в различных более или менее обширных капиллярных областях». «При более сильной секреции можно было отметить застой крови во всех маленьких капиллярах, находившихся в поле зрения». После интравенозных введений пилокарпина не отмечалось никакого движения крови по капиллярам.

Прежде всего нам пришлось подумать о том, что превосходящая физиологические нормы секреция слюны, которая может иметь место при искусственном раздражении волокон хорды, а также и при введении пилокарпина, может вызвать чрезмерное набухание слюнной железы и тем самым обусловить сжатие капилляров; поэтому нам казалось необходимым произвести прежде всего наблюдения над кровотоком в капиллярах при секреции слюны, вызванной рефлекторным способом со слизистой оболочки ротовой полости. Однако уже при попытке воспроизвести опыты Holzlöhner u. Niessing мы смогли убедиться в том, что описанная этими авторами задержка кровотока в капиллярах как при раздражении хорды, так и под влиянием введения пилокарпина не может рассматриваться как физиологическое явление.

Методика. Производились наблюдения над кровотоком в капиллярах поверхности слюнной железы девяти собак при различных условиях (Kapillarmikroskop Reichert; увеличение в 250 раз).

Часть подопытных животных наркотизировалась при помощи морфия и перноктона; другая часть получала морфий и диал; если наркоз был слишком поверхностным, во время операции добавлялся эфир. В целях облегчения препаровки протока слюнной подчелюстной железы и язычного нерва мы, как правило, перерезали m. digastricus и оттягивали каудальную часть мышцы при помощи крючков с грузом в медиальном направлении. Далее производилась перерезка n. lingualis (центрально и периферически от места отхождения n. submaxillaris), который помещался в погружные электроды, снабженные крышкой из каучука; при помощи шва электроды фиксировались к коже или ко дну ротовой полости. В слюнной проток вводилась канюля; вентральная поверхность слюнной железы отпрепаровывалась и освобождалась от соединительнотканной оболочки. С целью избежать дыхательных движений, распространяющихся на нижнюю челюсть и смещающих железу, производилась трахеотомия.

На рис. 1 видна характерная картина капиллярной сети концевой части слюнной железы. Те многочисленные места, в которых капилляры выходят из глубоких слоев железы на поверхность или же проникают

[1] См. рис. в оргинальной статье

с поверхности в глубину, отмечаются в виде темнокрасных круглых «дырочек». Если долгое время иметь перед собою одно и то же поле зрения, то можно отметить, что направление тока крови в капиллярах иногда меняется; как правило, удается отметить, что одна часть капилляров наполнена только плазмой крови и поэтому видна неотчетливо (на рисунке это обозначено штриховкой). Если наблюдать один и тот же участок поверхности слюнной железы в течение более или менее долгого времени, то нередко удается отметить, что некоторые капилляры, через которые кровь протекала в большом количестве, опустевают, а другие, которые до того были пустыми, открываются и оказываются наполненными кровью. Это наблюдение находится в полном согласии с хорошо известными взглядами Krogh, что в покоящихся органах в целях «экономии объема крови» только часть капилляров находится в открытом состоянии и что отдельные капилляры сети попеременно то открываются, то закрываются (2).

Нами не был подвергнут дальнейшему исследованию вопрос о том, происходят ли эти изменения в распределении кроветока по капиллярной сети периодически и присущи ли этому распределению какие-либо другие закономерности. Но зато у двух собак (№ 3 и 4) нами было отмечено другое весьма интересное явление, касающееся кроветока в капиллярах. В случаях, о которых идет речь, почти во всех видимых в наблюдаемом поле зрения капиллярах одновременно имела место смена фаз более быстрого тока крови фазами полной остановки, которая происходила с более или менее правильным ритмом; лишь в очень немногих капиллярах не наступало полной остановки кроветока во время фаз покоя, т. е. в этих капиллярах отмечалась смена фаз очень быстрого тока крови периодами резкого замедления. Сам по себе переход от остановки кроветока к быстрому току крови и наоборот происходил в течение 1—2 сек.; при этом наше впечатление было таково, что ускорение кроветока происходило несколько быстрее, чем замедление. Общая продолжительность периода (фаза покоя + фаза тока), как правило, равнялась 20—30 сек. В среднем фаза покоя имела одинаковую продолжительность с фазой тока, иногда же то одна, то другая фаза имела большую или, наоборот, меньшую продолжительность. На рис. 2 представлена такого рода не совершенно правильная периодичность (начало и конец фаз тока отмечались по секундомеру, и на основании этих данных составлялись рисунки); в конце этого опыта нами было произведено раздражение одноименного шейного симпатического нерва; вслед за этим, после двух периодов, кроветок в капиллярах стал происходить совершенно равномерно. Можно ли рассматривать прекращение периодичности как результат раздражения симпатического нерва или же следует считать, что это явление наступило спонтанно, мы не беремся судить на основании данных одного опыта; дело в том, что мы не имели возможности повторить его, так как у пяти вслед за этим исследованных собак мы не могли отметить упомянутого явления периодичности. На другой собаке (№ 3), у которой имелась указанная периодичность, нами было установлено, что общая продолжительность периода (ток + покой) под влиянием длительного раздражения хорды постепенно несколько сократилась: продолжительность трех последних периодов перед раздражением хорды равнялась 28, 26 и 29 сек.; продолжительность следующих шести периодов во время раздражения хорды равнялась 29, 25, 26, 24, 21 и 19 сек. У этой собаки периодичность кроветока после двухчасового наблюдения спонтанно исчезла и кроветок в капиллярах приобрел совершенно равномерный характер.

Только что разобранная периодичность отличается существенным образом от упомянутого выше явления тем, что в каждый данный момент ток крови имеет место только в части капилляров, находящихся в поле зрения; п е р и о д и ч н о с т ь отмечалась во в с е х видимых в дан-

ный момент капиллярах, она протекала одновременно и в одинаковом направлении, и капилляры были во время остановки густо наполнены кровяными тельцами; в противоположность этому, когда речь идет о последовательном открытии и закрытии капилляров, отдельные капилляры совсем запустевают, в то время как другие одновременно наполняются кровью.

В качестве фактора, определяющего указанную периодичность кроветока, можно было бы считать медленные ритмические сокращения тех артерий и артериол, которые снабжают исследуемую капиллярную сеть; такого рода временное прекращение притока крови в ту или иную капиллярную сеть было отмечено E. R. and E. L. Clark (3). С другой стороны, этими же авторами (4), производившими исследование сосудов кроличьего уха, были описаны подобные ритмические закрытия и открытия артериально-венозных анастомозов, имевшие, однако, несколько более частый ритм; таким образом, возможно, что периодичность кроветока в той или иной капиллярной области основана и на этом явлении.

Весьма возможно, что и нижеследующее наблюдение имеет известное отношение к периодичности тока крови в капиллярах: при непродолжительном фарадическом раздражении (2 сек.) краниального конца перерезанного шейного симпатического нерва у одной собаки (№ 5) почти сразу после начала раздражения наступила остановка тока крови почти во всех видимых капиллярах железы. При этом капилляры стали заметно уже и в большинстве из них осталась лишь плазма, но не было форменных элементов. Примерно через 10 сек. ток крови снова возобновился (в части капилляров в противоположном направлении) с почти нормальной скоростью, но через 28—32 сек. (считая с момента раздражения) снова наступило отчетливое сужение капилляров и остановка кроветока, продолжавшиеся около 10 сек.; вслед за тем ток крови снова стал быстрым; лишь в некоторых случаях мы могли отметить слабые намеки на третье замедление тока крови в капиллярах.

Вопрос о том, является ли периодичность сосудосуживающего действия раздражения симпатического нерва постоянным явлением, которое имеет место в сосудах железы, требует для своего разрешения дальнейших опытов. На одной собаке мы могли наблюдать повторное появление этой периодичности на протяжении полутора часов после раздражения симпатического нерва, причем это явление выступало при расстоянии катушек, равном 25 см, а порог для расширения зрачка равнялся в этом случае 27 см.

Особое внимание было нами обращено на ток крови в капиллярах подчелюстной слюнной железы во время секреции. С точки зрения Holzlöhner u. Niessing «основание» для допущения резкого застоя в капиллярах во время секреции покоилось на картине тока крови через железу после введения пилокарпина: «При очень сильной секреции застой крови в капиллярах был еще более отчетливым, чем при электрическом раздражении; прекращались даже маятникообразные движения красных кровяных шариков». Это наблюдение было нами неоднократно подтверждено, но речь идет в данном случае не о действии пилокарпина на сосуды, а о действии этого вещества на сердце. Holzlöhner u. Niessing вводили своим подопытным животным (собакам и кошкам) 2 $см^3$ 1% раствора пилокарпина интравенозно. На рис. 3 показано влияние этой дозы пилокарпина на кровяное давление собаки весом в 14 кг; мы видим, что через несколько секунд после окончания инъекции произошло полное прекращение сердцебиений. Остановка сердца продолжалась в этом опыте 25 сек.; у собаки весом в 6 кг (№ 7) остановка сердца продолжалась 35 сек.; у одной собаки весом в 18 кг (№ 9) полного прекращения сердцебиений не наступало, но частота их упала со 100 в 1 мин. до 26—33; при этом наблюдалась некоторая аритмия систол, диастолические паузы имели продолжительность

до 7 сек. и кровяное давление резко снизилось. Подобное же отношение к указанной дозе пилокарпина было отмечено у двух кошек (снижение частоты сердцебиений с 196 до 36 и с 156 до 46, аритмия, резкое падение кровяного давления); через несколько минут после инъекции пилокарпина наступила смерть кошек.

Остановка сердца, а также очень резкое падение кровяного давления влекут за собой появление очень сильных дыхательных движений (нередко наблюдается опорожнение мочевого пузыря и прямой кишки), которые очень затрудняют проведение наблюдения над слюнной железой под микроскопом. Тем не менее нам удалось наблюдать полную остановку кроветока в капиллярах железы, продолжавшуюся в течение нескольких минут, у трех собак, на которых производилось исследование влияния больших доз пилокарпина; надо сказать, что на основании кривой кровяного давления мы и должны были этого ожидать. В одном из этих случаев в поле зрения оказалась маленькая вена; после инъекции пилокарпина ток крови и в ней прекратился совершенно; это находится в противоречии с указаниями Holzlöhner u. Niessing, которые утверждают, что они видели ускорение тока крови в венах после введения пилокарпина. Однако то обстоятельство, что во время периода резкого замедления пульсаций сердца, следующего за полной остановкой, кровь в венах может «проявлять пульсирующий ритм» (Holzlöhner u. Niessing) является вполне понятным.

После введения малых доз пилокарпина наблюдается совершенно иная картина капиллярного кровообращения (рис. 4). Даже после инъекции 1 мг пилокарпина наступает проходящее незначительное падение кровяного давления (при одновременном учащении сердцебиений). При этом мы могли, как правило, отметить у с к о р е н и е тока крови в капиллярах, державшееся в течение долгого времени после введения пилокарпина. Таким образом, данные Holzlöhner u. Niessing никоим образом не могут быть использованы в качестве доказательства резкого сужения капилляров при усиленной деятельности слюнной железы, а свидетельствуют лишь о том, что слюнная железа сохраняет секреторную деятельность даже при временном отсутствии или при резком уменьшении кроветока.

Равным образом не могли убедить нас проведенные на всех девяти подопытных животных опыты в том, что при раздражении хорды в подчелюстной слюнной железе наступает прекращение тока крови через капилляры во время увеличения количества крови, протекающей через железу.

У первых шести исследованных собак двубрюшная мышца пересекалась перед началом опыта, так что проток слюнной железы был обнажен. Эти опыты дали вполне совпадающие результаты в том смысле, что раздражение n. submaxillaris, которое вызывает секреторный эффект, влечет за собой очень сильное ускорение кроветока в капиллярах. Это действие можно было видеть уже через несколько секунд после начала раздражения упомянутого нерва; ускорение тока крови было иногда настолько сильным, что он во многих капиллярах становился почти или совершенно неразличимым; и только по окончании раздражения, когда ток крови начинал становиться медленнее, можно было по проносящимся лейкоцитам отметить быстрое течение крови. На протяжении нескольких часов, пока длился опыт, мы неоднократно повторяли раздражение, и каждый раз могли обнаружить ускорение тока крови в капиллярах; эти опыты были нами демонстрированы ряду лиц. У тех двух собак, у которых были отмечены, как на это указано выше, периодические смены фаз тока и покоя, раздражение хордальных волокон вызвало во время фазы тока очень сильное ускорение кроветока в капиллярах. Только при самых первых раздражениях в данном опыте или при первых раздражениях после продолжительного обеденного перерыва у трех из шести собак были отмечены некоторые отклонения. В этих случаях видели и мы,

хотя иногда только в первые моменты раздражения, более или менее отчетливое замедление тока крови в капиллярах, но в большинстве случаев уже при втором раздражении нерва типичное ускоряющее действие выступало тем более резко.

Действие раздражений хорды на ширину просвета капилляров было не всегда однозначным. Иногда у одной и той же собаки отмечалось при некоторых раздражениях ясное расширение, потемнение капилляров и исчезновение щелей, заполненных плазмой, т. е. отчетливое сосудорасширяющее действие, при других же раздражениях сужение капиллярных петель. Однако, несмотря на имевшееся в этих случаях сужение, отмечалось чрезвычайно сильное ускорение тока крови. При раздражениях хорды мы весьма часто видели раскрытие тех капилляров, в которых до этого тока крови не было; это явление выступало независимо от того, оказывало ли раздражение на другие капилляры расширяющее или суживающее действие. В противоположность тем случаям сужения капилляров, в которых имеет место одновременное ускорение тока крови, при раздражении шейного симпатического нерва, а также под влиянием введения адреналина наблюдается сужение капилляров при одновременной полной остановке тока крови, как это было отмечено Holzlöhner u. Niessing.

Наш экспериментальный материал, свидетельствующий о том, что характерное влияние раздражения хорды сказывается в ускорении тока крови в капиллярах, не совпадает с наблюдениями Holzlöhner u. Niessing, которые во всех случаях раздражения хорды видели «во всех опытах полную остановку тока крови в различных значительных по своим размерам капиллярных областях». Эти авторы указывают, что в случаях сильной секреции слюны остановка тока крови происходит «мгновенно», что латентный период был меньше 1 сек. и что остановка тока крови держалась после 20 сек. раздражения хорды около 1 мин.; сужения капилляров они при этом никогда не наблюдали; в случае менее обильной секреции латентный период имел большую продолжительность, и возврат к нормальной быстроте тока после прекращения раздражения происходил быстрее. «От этого тока наступали переходы к замедлению одновременно с расширением соответствующих капиллярных петель, в то время как в других петлях наступало расширение и ускорение кровотока». Только при раздражениях, которые были слишком слабыми, чтобы вызвать секрецию слюны, Holzlöhner u. Niessing также видели расширение всех капилляров, причем в отдельных обширных петлях ток крови был ускорен.

На чем основывается противоречие между данными Holzlöhner u. Niessing и нашими данными, мы сказать с уверенностью не можем. Наше первое предположение было, что в опытах указанных авторов отток секрета из железы мог быть по каким-либо причинам затруднен и тем самым могло быть обусловлено затруднение тока крови в железе чисто механическим путем.

Затрудненный отток слюны в случае сильного давления секрета вовсе не должен был бы сказаться полным прекращением выведения слюны, однако частичная задержка секрета могла бы повлечь за собой набухание железы и тем самым обусловить нарушения кровообращения. Далее можно было думать и о том, что величина поверхности, с которой удаляется фиброзная капсула слюнной железы, может иметь известное значение; поэтому мы произвели сравнительное исследование капиллярного кровообращения после отпрепарирования лишь маленького участка соединительнотканной капсулы и после освобождения от оболочки в с е й вентральной поверхности железы, но не могли отметить никакого различия в изменениях капиллярного кровообращения, наступающих после раздражения хорды.

Так как в некоторых институтах опыты над подчелюстной слюнной железой производятся без перерезки двубрюшной мышцы, мы сделали на трех собаках попытку выяснить, изменяется ли действие раздражения хорды на капиллярное кровообращение в случае целости этой мышцы по сравнению с тем действием, которое мы наблюдали. При этом, действительно, было обнаружено изменение. У первой из этих собак мы сначала оставили n. lingualis неперерезанным центрально от места отхождения n. submaxillaris. Раздражение нерва вызвало рефлекторные сокращения двубрюшной мышцы (язычно-челюстной рефлекс), которые по всей видимости являлись причиной отмеченных нарушений оттока слюны: слюнная железа заметным образом набухла, и выделяемая слюна оказалась очень вязкой, тянущейся нитями. Однако и после отсечения n. submaxillaris от язычного нерва мы в этом опыте при раздражении хорды не могли отметить обычно наблюдаемого ускорения тока крови в капиллярах, в некоторых капиллярах наступала остановка крови или же отмечался ток крови в обратном направлении. Тогда двубрюшная мышца была перерезана и дистальный конец ее был оттянут к серединной линии. После этого при раздражении хорды больше не наступало остановки тока крови в капиллярах; сначала кроветок был и без раздражения хорды очень быстрым и ускорение при раздражении едва заметным; в дальнейшем же во всех видимых капиллярах под влиянием раздражения наступало очетливое ускорение кроветока. У двух других собак этой серии до перерезки двубрюшной мышцы в большинстве капилляров точно так же можно было видеть остановку или замедление кроветока или движения столбика крови взад и вперед, совпадавшие с ритмом сердцебиений, при каждом раздражении хордальных волокон. После же перерезки двубрюшной мышцы (у одной из этих собак) во время раздражения хорды наступало типичное ускорение тока крови во всех видимых капиллярах.

Выводной проток подчелюстной слюнной железы лежит у собаки по медиальной стороне вытянутой в длину подъязычной железы, рядом с ее выводным протоком; на пути в оральном направлении он перекрещен брюшком двубрюшной мышцы. Поэтому мыслимо, что эта мышца, особенно в случае сокращения при фиксированной нижней челюсти, оказывает давление на слюнные протоки, затрудняет отток слюны и тем самым создает условия для застоя слюны и повышения давления в слюнной железе.

Совершенно случайно мы имели однажды возможность проследить влияние такого рода нарушения оттока слюны. В этом случае давление на дно ротовой полости было произведено металлической трубкой от лампы и отток слюны был каким-то образом затруднен; при раздражении хорды не наступило ускорения кроветока, наоборот, в некоторых капиллярах было отмечено замедление и даже застой крови; после изменения положения лампы эффект раздражения хорды сразу же изменился: наступило совершенно типичное ускорение тока крови.

В связи с этим мы обратили внимание на то, что наши данные еще в одном отношении резко расходятся с данными Holzlöhner u. Niessing, которые пишут: «После начала раздражения симпатического нерва наступало имевшее короткий скрытый период внезапное движение поверхности железы, которое в случае сильного увеличения требовало поправки в установке микроскопа; железа внезапно удалялась от объектива; это оправдывает предположение о быстро наступающем уменьшении, т. е. сокращении железы после начала раздражения». В начале нашей работы мы иногда видели такого рода движения железы, однако мы пришли к убеждению, что при этом речь идет о движениях, сообщаемых соседней мускулатурой, а не о собственных движениях железы, так как, если n. submaxillaris покоился на хорошо изолированных электродах и язычн-

ный нерв был перерезан, мы даже в случае сильного фарадического раздражения нерва, которое вызывало очень обильную секрецию слюны (например, в одном случае до 28 капель в 1 мин.), ни разу не видели движений железы. Вследствие изложенного, а также ввиду «внезапности» движений железы мы весьма склонны подозревать, что в опытах Holzlöhner u. Niessing отток слюны был затруднен в результате мышечных сокращений или каких-либо других нам неизвестных причин и что повышение давления в железе во время раздражения хорды затрудняло ток крови в капиллярах. Holzlöhner u. Niessing сами наблюдали после повышения давления в выводном протоке железы застой крови почти во всех капиллярах. Остается, однако, непонятным, почему в опытах указанных авторов одновременно с остановкой тока крови в капиллярах отмечалось ускорение кроветока в маленьких венах.

То наблюдение, которое нами было сообщено выше, а именно, что у одной подопытной собаки самые первые раздражения хорды вызывали замедление капиллярного кроветока, может быть, вероятно, объяснено тем, что в этом случае слюне пришлось сначала преодолеть при оттоке какое-то сопротивление и что лишь при последующих раздражениях нерва она могла вытекать беспрепятственно.

Нам представлялось весьма важным снова пересмотреть вопрос о токе крови в капиллярах покоящейся и деятельной слюнной железы, так как в том случае, если бы оказалось, что секреторная фаза действительно сопровождается застоем крови в капиллярах, нам пришлось бы, как на это указывают также и Holzlöhner u. Niessing, значительно изменить наши взгляды на образование слюны. Однако на основании нашего экспериментального материала мы можем сохранить уже установленный взгляд, что железистые клетки черпают необходимую им для образования слюны воду (а равным образом и растворенные вещества) из капилляров, в которых во время секреторной деятельности имеет место усиление тока крови.

Резюме

На девяти собаках было произведено исследование капилляров поверхности подчелюстной слюнной железы в покое и во время секреции, вызванной раздражением хорды или введением пилокарпина.

Когда железа находится в состоянии покоя, ток крови происходит только через часть капилляров. У некоторых собак ток крови в капиллярах оказался неравномерным; отмечалась происходившая в почти правильном ритме смена фаз более быстрого тока крови фазами замедления, во время которых кровь в видимых в данный момент капиллярах или оставалась неподвижной, или же передвигалась весьма медленно. Общая продолжительность такого рода периода (фаза тока+фаза покоя) равнялась в этих случаях 20—30 сек. Весьма возможно, что эта периодичность подвержена влияниям со стороны нервной системы; в пользу этого допущения говорит факт, что в результате раздражения симпатического нерва иногда наблюдается периодическая смена сужения и расширения капилляров.

Пилокарпин вызывает ускорение тока крови в капиллярах; только те дозы пилокарпина, которые вызывают резкое падение кровяного давления или даже временную остановку сердца, влекут за собой остановку тока крови в капиллярах железы, хотя они и оказывают слюногонный эффект. Раздражение волокон хорды, как правило, точно так же сопровождается ускорением тока крови в капиллярах подчелюстной слюнной железы; при этом может происходить открытие новых капилляров, в которых до этого в крови не было. В том случае, если во время раздражения хорды наступает замедление кровообращения в капиллярах, мы, повидимому, имеем дело с повышением давления внутри железы, вызванным затруднением оттока слюны.

ÜBER DEN EINFLUSS DES LUFTDRUCKS AUF REGISTRIER-APPARATE

Hans Winterstein

Aus dem Institut f. allgemeine Physiologie
der Universität Istanbul

Eine der am häufigsten angewandten Methoden zur Registrierung der Atmung im Tierexperiment besteht in der Aufzeichnung der durch die Atembewegungen erzeugten Druckschwankungen mit der Mareyschen Kapsel. Dies ist auf zweifache Weise möglich: Entweder das Tier atmet aus einer grossen Vorlageflasche, die ihrerseits mit der Mareyschen Kapsel in Verbindung steht; in diesem Falle werden die Druckschwankungen dadurch erzeugt, dass die in dem abgeschlossenen Raum enthaltene Gasmenge durch die Ein- und Ausatmung vermindert bezw. vermehrt wird. Da das Volumen konstant ist, sind die Schwankungen des Druckes jenen der Gasmenge, also dem Atemvolumen proportional. Das zweite, noch häufiger angewandte Verfahren besteht darin, dass man in die Luftröhre des Tieres eine Trachealkanüle mit Seitenrohr einführt; dieses steht mit der Mareyschen Kapsel in Verbindung, während das Tier durch den anderen Zweig der Kanüle freie Luft atmet. Die hierbei von der Mareyschen Kapsel verzeichneten Druckschwankungen sind jenen analog, die in vertikalen Seitenzweigen eines Röhrensystems auftreten, in welchem eine Flüssigkeit mit wechselnder Geschwindigkeit strömt (Pitotsches Prinzip). Während das erste Verfahren bei entsprechender Eichung der Mareyschen Kapsel das Atemvolumen zu messen gestattet, handelt es sich bei dem zweiten nur um die Verzeichnung der unter verschiedenen Bedingungen zu beobachtenden Änderungen der Atmung.

Das Mareysche Registrierprinzip ist auch zum Studium der Veränderungen angewandt worden, die die Atmung unter vermindertem Druck, in der pneumatischen Kammer oder im Flugzeug, aufweist, ohne dass man anscheinend bisher auf den Gedanken gekommen wäre, dass die absolute Grösse des Luftdrucks, auch wenn er gleichmässig auf Innen- und Aussenseite der Kapselmembran lastet, die Registrierung beeinflussen könnte. So beobachtete Mosso [1] mit dem zweiten eben erwähnten Verfahren an Hunden, die in der Unterdruckkammer unter Wahrung des normalen Sauerstoffdrucks einer starken Herabsetzung des Gesamtdrucks ausgesetzt wurden, eine sehr auffällige Herabsetzung des Atemvolumens, die bei Rückkehr zum normalen Druck gleich wieder verschwand. Das Gleiche wurde erst neuerdings wieder von Knoll und Fronius [2] als eine bei Flügen in 5000 Meter Höhe regelmässig zu beobachtende Erscheinung am Menschen beschrieben. Durch Zufall kam ich bei Untersuchungen über die Wirkungen verdünnter Luft [3] zu der Erkenntnis, dass dieses auch von mir am Kaninchen in der Unterdruckkammer in sehr prägnanter Weise beobachtete Phänomen zum mindesten in dieser Form ein Kunstprodukt der Methodik war. Bei gleichzeitiger Verzeichnung der Atmung mit der Mareyschen Kapsel und Messung mit der Gasuhr zeigte nämlich die erste

die übliche Abflachung, während das gemessene Atemvolumen ganz unverändert blieb. Genau dasselbe ergibt sich aus der Arbeit von Knoll und Fronius: sie zeigt in Kurven eine deutliche Abflachung der Atmung, während die in einer Tabelle angegebenen gleichzeitigen Messungen mit der Gasuhr sogar eine beträchtliche Vertiefung der Atmung ausweisen. Die Autoren haben aber erstaunlicherweise diesen Widerspruch nicht bemerkt.—Wie ist er nun zu erklären?

Bei Messung in einem abgeschlossenen Gasvolumen liegen die Verhältnisse einfach: Nehmen wir z. B. an, bei gewöhnlichem Luftdruck von 760 mm Hg würde bei der Ausatmung des Versuchstieres die Luftmenge in der Vorlageflasche um 1% erhöht, so wird dadurch auch der Druck um 1%=7,6 mm gesteigert, und die Mareysche Kapsel gibt einen diesem Überdruck entsprechenden Ausschlag. Machen wir nun das gleiche Experiment in 6500 Meter Höhe bei halbem Luftdruck, so wird, sofern das (unre-

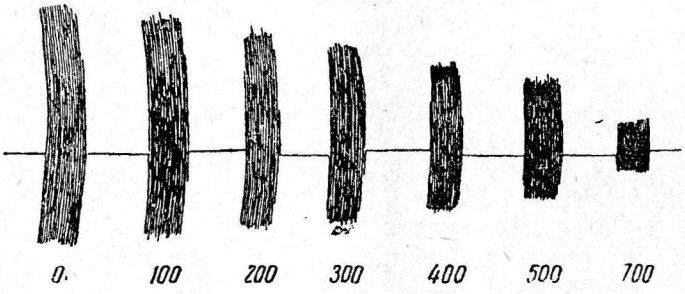


Fig. 1.

duzierte) Atemvolumen keine Änderung aufweist, die Druckzunahme wieder 1% betragen. Da aber der Gesamtdruck jetzt nurmehr 380 mm Hg beträgt, so wird 1% nicht mehr 7,6, sondern nur 3,8 mm entsprechen und die Mareysche Kapsel wird eine entsprechende «Abflachung» der Atmung zeigen. Es ist also ohne weiteres einleuchtend, dass die Grösse der registrierten Druckschwankungen bei gleichen Luftvolumänderungen der Grösse des Luftdruckes proportional sein muss.

Nicht so übersichtlich liegen die Verhältnisse dagegen bei dem offenen System, wie es in den oben erwähnten Versuchen angewandt wurde. Dass auch unter diesen Bedingungen die Grösse der registrierten Schwankungen von der absoluten Grösse des Luftdrucks abhängt, ist durch einfache Experimente an leblosen Modellen feststellbar. Ich bediente mich dazu der folgenden Versuchsanordnung: Die Stelle der Lunge vertrat eine kleine durch einen Elektromotor betriebene Pumpe. Die durch das Auf- und Niedergehen des Kolbens erzeugten Druckschwankungen wurden durch ein Seitenrohr auf eine Mareysche Kapsel übertragen, ganz entsprechend dem in den oben erwähnten Versuchen angewandten Verfahren. Fig. 1 gibt ein Beispiel für die Abhängigkeit der Exkursionsgrösse vom Luftdruck. (Die unter den Kurven befindlichen Zahlen zeigen den Unterdruck in mm Hg.)

Die Ursache der Erscheinung liegt in der dem Luftdruck proportionalen Änderung des von der Luftdichte abhängigen Strömungswiderstandes. Mein Kollege für angewandte Mathematik, Herr Prof. Prager, hatte die Freundlichkeit das beobachtete Phänomen durchzurechnen. Nach ihm ist bei Luftströmungen, die im Verhältnis zum Rohrdurchmesser nicht sehr gross sind, wie dies im allgemeinen den Atembewegungen entsprechen dürfte, eine direkte Proportionalität zwischen den (unter sonst gleichen Bedingungen gemessenen) Druckschwankungen (Δp) und dem Luftdruck (p), bei welchem die Messung erfolgt, zu erwarten. Wenn es sich dagegen um

«turbulente» Strömungen handelt, bei denen das strömende Luftvolumen (V) im Verhältnis zum Rohrdurchmesser gross ist, ergibt die mathematische Ableitung die Gleichung $\Delta p = K p^{3/4} . V^{7/4}$.—Direkte Messungen der Druckschwankungen in der obigen Versuchsanordnung mit Wasser- oder Hg=Manometern, zum Teil unter Verwendung eines Pistonrecorders, der die Schwankungen in vergrössertem Masstabe an einer Skala abzulesen gestattete, ergaben dementsprechend, offenbar je nachdem ob turbulente Strömungen auftraten oder nicht, zum Teil eine völlige Proportionalität, zum Teil Kur-

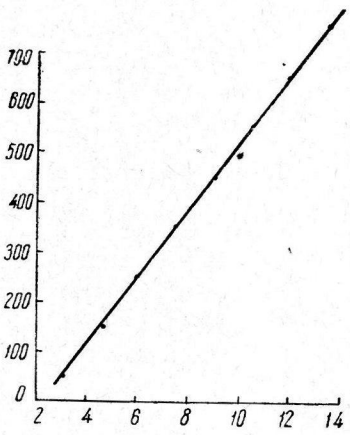


Fig. 2.

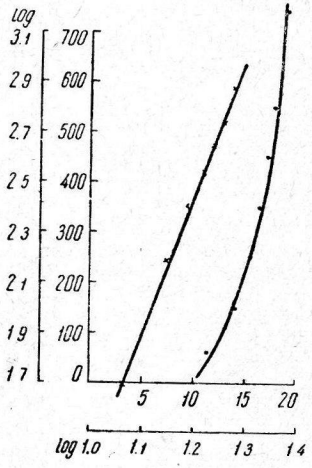


Fig. 3.

ven von exponentialem Charakter, wie die beiden Beispiele der Fig. 2 und 3 zeigen: Die Ordinaten geben den Luftdruck in mm Hg, die Abscissen die Druckschwankungen in mm Hg (Fig. 3), bezw. (in Fig. 2) den proportionalen Zeigerausschlag des Recorders an. In Fig. 3 ist ausser den direkt gemessenen Werten (...) auch noch die Kurve der Logarithmen (××) der Variabeln aufgezeichnet.

Selbstverständlich gilt die Beeinflussung der Registrierung durch den Luftdruck nicht bloss für die Verzeichnung der Atmung mit der Mareyschen Kapsel, sondern für alle nach dem Prinzip der Luftübertragung arbeitenden

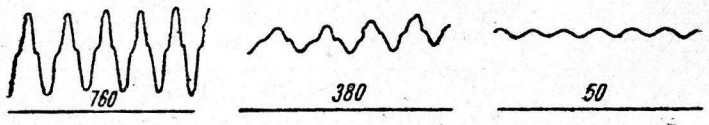


Fig 4.

Messinstrumente. So hat man sich zur Untersuchung der Blutdruckschwankungen und ihrer Veränderungen eines Apparates von Uskoff (4) bedient, bei dem gleichfalls Mareysche Kapseln zur Aufzeichnung Verwendung finden. Mit diesem Apparat fand Kaiser (5) bei starken plötzlichen Luftdruckerniedrigungen eine bedeutende Abnahme der Höhe der Pulsschwankungen auch bei ausreichender Sauerstoffversorgung. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass hier genau das gleiche Phänomen vorliegt wie bei der Atmung und dass die erhaltenen Kurven Kunstprodukte der Methodik sind. Fig. 4 zeigt den Einfluss des Luftdrucks auf mit der Pumpe erzeugte Druckschwankungen, die mit dem Uskoffschen Apparat registriert wurden. (Die Zahlen geben die absolute Grösse des Luftdrucks in mm Hg an.)

Z u s a m m e n f a s s u n g

Es ist bisher nicht beachtet worden, dass jede Registrierung nach dem M a r e y s c h e n Prinzip der Luftübertragung von der a b s o l u t e n Grösse des Luftdrucks abhängt, bei der die Untersuchung ausgeführt wird. Sowohl bei Registrierung in einem geschlossenen System wie bei einer solchen in einem offenen System (nach dem P i t o t s c h e n Prinzip) ist die Grösse der durch g l e i c h e Volumänderungen erzeugten Druckschwankungen der Grösse des absoluten Luftdrucks proportional oder ändert sich im letzteren Falle bei Auftreten «turbulenter» Strömungen in einer Exponentialkurve. Alle ohne Berücksichtigung dieser Tatsache bisher bei wechselndem Luftdruck in der pneumatischen Kammer bezw. im Flugzeug ausgeführten Untersuchungen über die Grösse des Atemvolumens, die Grösse der pulsatorischen Druckschwankungen u. dgl. sind daher fehlerhaft, wie an der Hand einfacher Modellversuche an leblosem Objekt leicht zu demonstrieren ist.

LITERATUR

1. A. M o s s o, Atti R. Accad. d. Lincei (Ser. 5), vol. 14, I. Sem. p. 455, 1905; L'uomo sulle Alpi, 2. ed. Torino 1908, 447.—2. K n o l l und F r o n i u s, Med. Welt, 7, 836; Arbeitsphysiol., 7, 44, 1933.—3. H. W i n t e r s t e i n, Acta aerophysiologica, I, Heft 2, 1934.—4. U s k o f f, Zeitschr. f. klin. Medizin, *66*, 90, 1908.—5. W. K a i s e r, Med. Welt, Nr. 26, 1928.

О ВЛИЯНИИ ДАВЛЕНИЯ ВОЗДУХА НА РЕГИСТРИРУЮЩИЕ АППАРАТЫ[1]

Hans Winterstein

Aus dem Institut für allgemeine Physiologie
der Universität Istanbul

Один из методов, наиболее часто применяемых в эксперименте на животном для регистрирования дыхания, состоит в записи посредством мареевской капсулы колебаний давления, вызванных дыхательными движениями. Это возможно двояким образом: либо животное дышит из большого приемника—сосуда, соединенного с другой стороны с мареевской капсулой,—в этом случае колебания давления будут вызваны тем, что содержащееся в закрытом пространстве количество газа будет уменьшаться или соответственно увеличиваться при вдыхании и выдыхании. Так как объем постоянен, то колебания давления этого количества газа, таким образом, пропорциональны объему дыхания. Второй, еще чаще применявшийся способ состоит в том, что в дыхательную трубку животного вводят трахеальную канюлю с боковым ответвлением; последнее соединяется с мареевской капсулой, тогда как животное дышит окружающим воздухом через другую ветвь канюли. Записанные при этом мареевской капсулой колебания давления аналогичны имеющим место в вертикальных боковых ветвях системы трубок, в которой жидкость течет с переменной скоростью (принцип Pitot). В то время как первый способ позволяет, при соответствующей выверке мареевской капсулы определять объем дыхания, при втором дело идет только о записи и з м е н е н и й дыхания, наблюдаемых при различных условиях.

Принцип регистрации Marey применялся также для изучения изменений дыхания, наблюдающихся при пониженном давлении в пневматической камере или в летательном аппарате. Однако до сих пор, повидимому, при этом не было мысли о том, что абсолютная величина давления воздуха могла бы влиять на регистрацию даже при одинаковом давлении на внутреннюю и наружную стороны капсульной мембраны. Так, Mosso (1)

[1] См. рис. в оргинальной статье

наблюдал при помощи второго из вышеупомянутых способов на собаках, подвергшихся сильному понижению общего давления в специальной камере при сохранении нормального давления кислорода очень значительное понижение объема дыхания, которое тотчас опять исчезало при возвращении к нормальным условиям. То же самое лишь недавно снова описали Knoll и Fronius (2) как закономерно наблюдаемое явление у людей при полетах на высоте 5 000 м. Случайно при исследованиях над действием разреженного воздуха я убедился в том, что этот феномен, наблюдавшийся очень отчетливым образом также мною (3) на кроликах в камере пониженного давления, был по меньшей мере в этом виде погрешностью методики. При одновременной записи дыхания мареевской капсулой и измерения газовыми часами именно первая показывала обычное уплощение дыхания, в то время как измеренный объем дыхания оставался совсем не измененным. Точно то же самое следует из работы Knoll и Fronius: она показывает на кривых ясное уплощение дыхания, тогда как приведенные в таблице одновременные измерения при помощи газовых часов показывают даже значительное углубление дыхания. Однако авторы удивительным образом не заметили этого противоречия. Как же его теперь объяснить?

При измерении в ограниченном объеме газа отношения представляются простыми. Если мы примем, например, что при обычном давлении воздуха в 760 мм рт. ст. количество газа на приемнике при выдыхании воздуха подопытным животным повысится на 1%, то тем самым также и давление будет повышено на 1%=7,6 мм рт. ст., и мареевская капсула даст соответствующее этому повышению давления отклонение. Если теперь мы проделаем тот же эксперимент на высоте 6 500 м при половинном давлении воздуха, то повышение давления снова будет достигать 1%, если только (нередуцированный) дыхательный объем не показывает изменений. Но, так как общее давление теперь достигает лишь 380 мм рт. ст., то 1% будет соответствовать уже не 7,6, а только 3,8 мм рт. ст. и мареевская капсула покажет соответствующее уплощение дыхания. Таким образом, ясно без дальнейших рассуждений, что величина зарегистрированных колебаний давления должна быть пропорциональна величине давления воздуха при одинаковых изменениях объема воздуха.

Напротив, отношения не так ясны при открытой системе, как она применялась в упомянутых опытах. Простым экспериментом на неживой модели можно установить, что при этих условиях величина регистрируемых колебаний также зависит от абсолютной величины давления воздуха. Я пользовался для этого следующей постановкой опыта: роль легкого исполнял маленький насос, приводимый в движение электромотором; колебания давления, вызванные поднятием или опусканием поршня, передавались посредством боковой трубки на мареевскую капсулу, вполне соответствуя примененному в вышеупомянутых опытах способу. Рис. 1 дает пример зависимости величины экскурсий от давления воздуха (находящиеся под кривыми числа показывают понижение давления в мм рт. ст.).

Причина явления лежит в пропорциональных давлению воздуха изменениях сопротивления движению воздуха, зависящего от плотности воздуха. Мой коллега, профессор прикладной математики Prager был любезен сделать вычисления к наблюдавшемуся феномену. По его мнению, при токах воздуха, не очень больших относительно поперечного сечения трубки, как это могло бы в общем соответствовать дыхательным движениям, можно ожидать прямой пропорциональности между колебаниями давления (измеренными при прочих равных условиях) Δp и давлением воздуха p, при котором происходит измерение. Если же, наоборот, дело

идет о «вихревых» токах, при которых протекающий объем воздуха V велик относительно сечения трубки, математическое вычисление дает уравнение $\Delta p = K p^{3/4} \cdot V^{7/4}$. Прямые измерения колебаний давления при вышеприведенной постановке опыта с водяным или ртутным монометром, частично с применением piston recorder, который позволял отсчитывать по шкале колебаний в увеличенном масштабе, дали соответственно этому в результате отчасти полную пропорциональность, отчасти кривые экспоненциального характера, как это показывают оба примера на рис. 2 и 3, смотря по тому, очевидно, имело ли место вихревое течение или нет. На ординате давление воздуха в мм рт. ст., на абсциссе—колебания давления в мм рт. ст. (рис. 3) или соответственно (рис. 2) в пропорциональных отклонениях пистон-рекордера. На рис. 3, кроме непосредственно измеренных величин (...), нанесены также кривые логарифмов (xx) переменных.

Само собою понятно, что влияние давления воздуха на регистрацию имеет место не только при записи дыхания мареевской капсулой, но и для всех измерительных приборов, работающих по принципу воздушной передачи. Так, им пользовались для исследования колебаний кровяного давления и его изменений аппаратом Uskoff (4), в котором мареевская капсула равным образом нашла применение для регистрации. При помощи этого аппарата Kaiser (5) нашел значительное уменьшение высоты пульсовых колебаний при сильных внезапных понижениях давления воздуха даже при достаточном снабжении кислородом. Не может подлежать никакому сомнению, что здесь перед нами тот же самый феномен, что и при дыхании и что полученные кривые—это плод методической ошибки. Рис. 4 показывает влияние давления воздуха на вызванные при помощи насоса колебания давления, которые были регистрированы аппаратом Uskoff (цифры дают абсолютные величины давления воздуха в мм рт. ст.).

Выводы

До сих пор не учитывалось, что каждая регистрация по мареевскому принципу воздушной передачи зависит от абсолютной величины давления воздуха, при которой исследование произведено. Как при регистрации в замкнутой системе, так и при таковой в открытой системе (по принципу Pitot) величина колебаний давления, вызванных равными изменениями объема, пропорциональна величине абсолютного давления воздуха или изменяется в экспоненциальную кривую, в последнем случае при возникновении «вихревых» токов. Поэтому все исследования величины объема дыхания, величины пульсаторных колебаний давления и т. п., произведенные до сих пор при меняющемся давлении воздуха в пневматической камере или в летательных снарядах без предусматривания этих обстоятельств, ошибочны, как это легко можно демонстрировать при помощи простого модельного опыта на неживом объекте.

RESPIRATION AND ASPHYXIA OF THE NEWBORN

Yandell Henderson

From the Laboratory of Applied Physiology,
Yale University, New Haven, Conn.,
U. S. A.

Birth is by far the most dangerous event in life. It involves three successive periods, each of which now has a mortality that greatly exceeds that of any subsequent month. Each of these periods has its special and distinct hazards, each requiring its special means of prevention or counteraction. Yet all of these hazards are alike in one respect: they all lead to asphyxia.

The first of these three periods begins with the onset of labor in the mother and ends with the delivery of the baby. During this time the mother must be considered ahead of the child. Yet in respect both to drugs and manipulative interference the child deserves much more consideration than it now conventionally receives. It is a perverted humanity which provides for the mother an abbreviated, painless, or even entirely amnesic labor at serious risk of her gaining only a dead baby.

The second period is brief: little more than a quarter of an hour, or at most a half hour, after birth. Within that time respiration must be established or life is extinguished. The problem of inducing breathing in an apneic baby is in the main like that of resuscitating a victim of any other form of asphyxia or narcosis. Yet in one respect it differs: respiration cannot be developed or maintained until atelectasis—the collapsed state of the fetal lungs—is overcome by at least a partial inflation. Once that particular hazard is passed, few undrugged babies fail to breathe, at least for a time. The rough and often injurious practices formerly prevalent have in recent years been replaced by measures of assistance based on the physiology of respiration: particularly inhalation of 5 to 8 per cent carbon dioxide in oxygen or air.

The third period follows the establishment of respiration and may continue for several days, or even for two or three weeks. It ends only when the last trace of atelectasis is overcome and the lungs are fully inflated. Until recently, even in the best obstetrical services, this hazard was generally ignored. It was almost a matter of course that most of the premature babies that escaped the hazards of the first two periods must die in this neonatal period. It is the mortality of this period that with present knowledge can be most effectively decreased by use of carbon dioxide.

The Similarity of Infant and Adult Respiration

Why does a baby begin to breathe at birth? Why does it not breathe before? Or does it perhaps make respiratory efforts while still in utero? Can it drown in the amniotic fluid? These questions are often asked as if the answers were expected to reveal some extraordinary factor as the special cause of the change from the virtual apnea of the fetus to the respitarion of the infant. In reality there is no such factor: no one single cause either for respiration or for non-respiration. Nature is never as simple as

that. Each state is the resultant of many factors and these factors are essentially the same in the fetus and the infant as they are in the adult. The adjustment of the various factors before birth maintains a virtual apnea; the altered adjustment of these factors after birth induces breathing.

The main factors in the fetus and infant, as in the adult, are three: (1) the sensitivity of the respiratory center; increased by slight anoxia, depressed by acute anoxia, (2) the strength of the chemical stimulus; carbon dioxide acting through the pH of the blood, and (3) the general tonus of the body. Our task is to define the various adjustments of these factors that occur before, during, and after birth. They are briefly as follows:

The apnea of the fetus is essentially like that inducible in a healthy man by voluntary overbreathing. It is the resultant of low stimulus, low sensitivity and lack of tonus.

The beginning of respiration in the infant is like the return of breathing after such an apnea in the adult, particularly when the apnea is so prolonged that the accumulation of carbon dioxide is reinforced by the development of a slight anoxia.

The inability of an asphyxiated infant to breathe is like that of a victim of drowning or carbon monoxide: the sensitivity of the respiratory center has been profoundly depressed by acute anoxia.

The baby born of a deeply narcotized mother fails to breathe, or breathes poorly, because drugs circulating in the maternal blood pass through the placenta into the fetal blood. The respiratory centre of the child is much more susceptible to the depressant effect of such drugs than is the respiration of the mother.

The pallid, limp baby born after a prolonged and difficult labor has a failing circulation for essentially the same reason as an adult patient after a prolonged surgical operation. It is not the vasomotor system that fails, but rather the motor centres in the spinal cord. The consequent lack of tonus and low intratissue pressure in all the muscles of the body allows the blood to stagnate in the tissues; and the circulation fails because of a deficient venous return.

An intracranial hemorrhage from a birth injury slows, and may finally stop respiration in the newborn as it does in an adult. The medulla is compressed and the blood supply to the respiratory centre is gradually diminished to the point of paralysis.

All these conditions in the infant are analagous to those induced in the adult by narcosis, asphyxia, postoperative despression and related conditions. What we have to consider and compare is the adjustment of the three main respiratory factors in the fetus and the infant; and the character of the readjustment that normally occurs at birth.

Respiratory Movements before Birth

Early in its development, the fetus begins to make occasional movements. The mother feels life within her.

The earliest of these movements occur almost as soon as the outgrowing nerve fibres make contact with the embryonic muscles. Later, but still early in fetal life, the various reflex mechanisms are organized. Many observations have been made upon human fetuses that, for surgical reasons, have been removed before the seventh month. Although their reactions are generally distinctly depressed by the drugs administered to the mother, reflex movements are generally easily elicited. A light touch upon the palms of the hands or the soles of the feet may induce typical grasping movements even in a fetus of ten or eleven weeks, and a length of only 6.5 centimeters. Sucking movements of the lips may occur even earlier.

Movements of the thorax and abdomen of the pattern that, if the child lived, would later be used in breathing are slower in appearing; but they are nevertheless generally distinct by the fifth or sixth month. These fetal respiratory movements are, however, weak; they never dilate the lungs appreciably with the amniotic fluid. That fluid is far more viscid than air; and until the fetus has attained full development it has little strength. Even the baby born at full term has to exert the whole force of the respiratory muscles for the first inhalation of air; and many additional inspirations are required before the lungs are fully dilated. It is just possible that shortly before birth a small amount of the fluid may sometimes be inhaled. But if so, it would be immediately absorbed into the blood—for the lungs are the most absorptive organs of the body—and excreted through the kidneys, which although still inactive are already capable of activity. Particles of meconium are often found in the bronchi of babies that have died soon after birth. But the insufflation must occur after delivery; for such particles are never found in the bronchi of Cesareans. It is extremely improbable that any baby ever is—or can be—drowned by inhalation of amniotic fluid.

Very interesting observations have recently been reported by Rosenfeld and Snyder upon rabbits, in which animals the respiratory movements of the fetus may be observed through the thin wall of the uterus after the abdomen has been opened in a bath of warm saline, or even through the wall of the unopened abdomen. Narcotics and anaesthetics administered to the mother in amounts that induce only light anaesthesia, and do not at all impair her respiration, are nevertheless found to depress seriously or even to inhibit completely, the intrauterine respiration of the fetus. Administration of a gas mixture containing only 4 per cent of oxygen to the mother induces a marked increase of her breathing, but only a slowing or cessation of the fetal respiratory movements. Hyperventilation of the mother's lungs results in a distinct slowing of respiration or complete apnea in the fetus. The administration of carbon dioxide up to 7.5 per cent in the air inhaled by the mother has no significant effect upon the fetus other than an occasional increase in the rate of its breathing. Clamping the umbilical cord, on the contrary, stimulates or initiates respiration in the fetus even when the mother is lightly anaesthetized. Their observations lead Rosenfeld and Snyder to «regard the onset of postnatal respiratory activity, not as an event initiated abruptly at birth, but rather as a transition from the type of respiratory movement discernible during intrauterine life».

Extensive observations upon the fetal circulation and respiration, and the changes in their adjustment at birth, are now being reported by Barcroft. These observations have been made chiefly upon sheep at various stages of gestation. He finds that the fetal blood leaving the placenta is about 80 per cent saturated, which accords with the fact that the umbilical veins of the baby born normally show a bright arterial colour. As carbon dioxide, because of its more ready diffusibility, must pass from the fetal to the maternal blood even more readily than oxygen diffuses in the opposite direction, it appears safe to infer that one reason for the virtual apnea of the fetus is that the gases in the blood supplied to its brain are present in such amounts as neither to afford a considerable stimulus, nor to increase the sensitivity of the respiratory centre to the point of activity.

Particularly interesting are Barcroft's observations upon the initiation of respiration at birth. In his experiments, the fetal lambs are delivered by Cesarean section and the placental connection is maintained, while the mother is immersed in a bath of warm saline. The administration to the mother of carbon dioxide in percentages well above alveolar values has

never, in Barcroft's experiments, induced respiration in the fetus. On the other hand, his observations lead him to believe that the stimulus to the initiation of breathing is rather the development of anoxia. With this opinion regarding the importance of anoxia Rosenfeld and Snyder entirely disagree; they find anoxia to be merely depressant for the respiratory movements of the fetus. It is noteworthy that Barcroft's opinion is not based, as was theirs, on the effects of an inhalation of air low in oxygen by the mother. It is derived from experiments in which drugs that cause a formation of methemoglobin were injected into the fetal blood.

From the description which Barcroft gives of the effects of this injection, the initiation of respiration induced in this way is distinctly unlike the normal process. It resembles rather the effects observed in infants that have received an intravenous dose of lobelin. Of the first breath he says: «It is a gasp, involving a great proportion of the muscles of the body. It may be questioned, indeed, whether the fact of air being introduced into the chest is much more than incidental. I mean that a general wave of contraction passes over a great part of the musculature of the body and since the diaphragm and intracostal muscles are powerful muscles the chest is opened. This gasp, in fact, seems to resemble in every possible way the dying gasp of an animal subjected to oxygen want, say by cyanide poisoning or even deprivation of oxygen in the air; this is true in some detail, even to the order in which the muscles contract. From the point of view of the fetus, the gasp is an index pointing not to life, but to death, and we are faced with the remarkable paradox that the dying gasp of the fetus is the earnest of life to the individual».

Against this idea, so strikingly presented, that the initiation of active breathing is caused by a single factor, anoxia—instead of occurring as the resultant of all the factors in respiration—ordinary obstetrical observation weighs strongly. Such observation shows that it is not the babies that are cyanotic, but those that are bright pink that gasp and cry most lustily; some of the latter in fact almost as soon as their heads are in the air. Asphyxia is not a requisite for respiration.

Among the observations reported by Barcroft there is one which he stresses only in relation to heat production, but which appears to me to be even more significant in relation to respiration and the circulation. This observation reveals a factor which is probably almost as important in establishing and maintaining breathing in the newborn as either oxygen or carbon dioxide. That factor is tonus. The observation was made in Professor Barcroft's laboratory by Dr. Barron by means of the method devised by Adrian for recording the electrical state of muscles. Barcroft interprets the observation as showing how the organism, that up to birth has been kept warm in the mother's body, at birth begins to develop its own heat; for tonus involves the consumption of oxygen and the liberation of heat. He says: «So long as the fetus is in its normal environment, or in a bath of warm saline with the placental circulation unrestrained, the fetal muscles are entirely devoid of tone. Take the fetus out of the saline and expose its skin to the air; tone at once appears in its muscles, only again to be abolished by replacing the embryo in the saline».

The Significance of Tonus

When I first read these words a few months ago, I had only recently, but as the result of many years of varied observations, reached the conception that in the adult tonus is absolutely essential for the maintenance of both respiration and the circulation. When tonus fails these functions are stopped. It now becomes evident that this conception affords also the

explanation why the fetus in utero cannot breathe, and why the newborn baby can breathe.

In the fetus a virtual apnea is associated with a complete lack of tonus. At birth tonus and respiration develop simultaneously. The ineffective respiratory movements seen in the fetus are transformed into effective breathing in proportion as the tonus of the body develops after birth. Tonus by itself does not induce breathing; but effective breathing is impossible without tonus.

In order that a man or baby may be able to ventilate the lungs by breathing, the respiratory muscles, particularly the diaphragm, must be maintained in a sufficient degree of continuous contraction, or tonus, to keep the lungs expanded. With loss of tonus the lungs of a man tend to be deflated. Without tonus, the lungs of the newborn would remain in the fetal state of atelectasis. Furthermore, without tonus or with insufficient tonus, the muscles throughout the body cannot develop an intratissue pressure sufficient to maintain the venous return of blood to the heart: and the circulation fails. The condition of an adult is then one of shock. The corresponding condition in the newborn is that of asphyxia pallida.

In Barcroft's description of the development of tonus in a fetal lamb when it is lifted from a warm saline bath into the air, the influence of cutaneous stimulation is shown. The degree of tonus is slight; for it is abolished by replacing the fetus in the bath. Yet the fact that any such effect at all is induced reminds one of the ancient practice of dipping an apneic baby into cold water. In healthy men also, as my colleagues Drs. Oughterson, Searle, and Greenberg and I have recently shown, the mere stirring of the air in a warm room by means of an electric fan is sufficient to induce a small, but distinct, increase in tonus, as measured by the intramuscular pressure in the biceps. In grown men such stimulation of the skin is only one of many factors involved in the maintenance of muscle tonus; and there is no reason to doubt that in the infant the conditions influencing tonus are equally complex. We need not therefore conclude from Barcroft's interesting observations on fetal lambs that chilling the skin is more than one of the factors in the full development of tonus at birth; particularly as the chill is not, by itself, a sufficient stimulus to start the lamb to breathing. In the full development of tonus the blood gases are also factors: factors that come into play as soon as the placental circulation is impaired. Alike in experimental and clinical observations respiration is fully induced only when the umbilical vessels have contracted, or the cord has been clamped or tied.

From these facts we may infer that at birth effective breathing normally develops essentially as follows: During labor the fetal-placental circulation tends to be sooner or later obstructed. A slight decrease of the oxygen supplied by the blood tends to increase the sensitivity of the respiratory centre. The accumulation of carbon dioxide develops the stimulus essential to activate the centre. Through the influence of the respiratory centre upon the spinal motor centres, this stimulus contributes also to their tendency to discharge tonic impulses to all the muscles of the body; and the development of tonus is promoted by the stimuli which contact of air with the acutely sensitive skin affords. The initial gasps are not asphyxial—an anoxial baby does not gasp; they are rather of the nature of the deep breaths that an adult draws, if a bucket of cold water is thrown over him. These gasps aid strongly in opening the lungs sufficiently to permit at least a partial ventilation of the lungs. Thereafter the tonus of the respiratory muscles keeps them dilated. And carbon dioxide, both that produced in the body and that administered by inhalation, completes the dilatation.

REFERENCES

1. Henderson, Yandell, Journ. Americ. Medic. Assoc., *90*, 583, 1928; *96*, 495, 1931; *101*, 261, 1933; *103*, 750 and 834, 1934.—2. Henderson Y., Oughterson A.W., Greenberg L.A. and. Searle C.P., Americ. Journ. Physiol., *114* 261 a. 269, 1936; The Lancet. July, 27, 178, 1935; Bull. New York Acad. of Medic., *11*, 639, 1935.—3. Barcroft J., Setchenov Journ. of Physiol. of U.S.S.R., *19*, 35, 1935: Physiol. Reviews, *16*, 103, 1936.—4. Rosenfeld M. and Snyder E.F., Proceed. Soc. Exp. Biol. and Medic., *33*, 576, 1935—36.

ДЫХАНИЕ И АСФИКТИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Yandell Henderson

From the Laboratory of Applied Physiology,
Yale University, New Haven, Conn., U.S.A.

Рождение—самое опасное событие в жизни. Оно слагается из трех последовательных периодов, в каждом из которых смертность даже теперь намного выше, чем в последующие месяцы жизни. Каждый из них по-своему угрожает жизни опасностями, требующими особых способов предотвращения или борьбы. Однако все эти опасности в одном отношении имеют большое сходство: все они ведут к асфиксии.

Первый период начинается с момента начала родовой деятельности матери и заканчивается моментом рождения ребенка. В этом периоде внимание должно быть сосредоточено в первую очередь на матери, однако, поскольку речь идет о введении фармакологических веществ, а также о различных акушерских мероприятиях, на рождающегося ребенка должно быть направлено значительно больше внимания, чем обычно принято. Когда матери обеспечиваются укороченные, безболезненные или даже совершенно бесчувственные роды за счет весьма серьезного риска, что ею будет рожден мертвый младенец, то это—ложное понимание гуманности.

Второй период короток: он длится немного больше четверти часа или в крайнем случае полчаса с момента рождения; в течение этого времени должно установиться дыхание или же жизнь угасает. Задача вызвать начало дыхательного акта у новорожденного в состоянии апноэ в основном сходна с тем, что имеет место при возвращении к жизни жертвы других видов асфиксии или наркоза. Имеется, однако, одно существенное различие: у новорожденного дыхание не может быть вызвано или поддержано, пока ателектаз легких, т. е. спавшееся состояние, свойственное легочной ткани плода, не будет устранен хотя бы частичным раздуванием. После того как этот частный момент опасности миновал, лишь редкий новорожденный, если только он не отравлен медикаментами, не станет дышать, хотя бы на короткий срок. Ранее применявшиеся весьма грубые и подчас рискованные мероприятия за последние годы заменены такими методами помощи, которые покоятся на физиологии дыхания; в частности, следует упомянуть вдыхание воздуха или кислорода, содержащего 5—8% углекислоты.

Третий период начинается уже после того, как установилось дыхание; он может продолжаться несколько дней или даже 2—3 недели и заканчивается лишь после того, как исчезают последние следы ателектаза и легкие полностью раздуваются. До самого последнего времени даже в самых хороших акушерских клиниках почти совсем не считались с этим третьим периодом. Считалось как-то совершенно неизбежным, что большинство преждевременно родившихся детей, которые избежали опасности первых двух периодов, должны погибнуть в первые недели жизни, а как раз смертность этого периода может быть особенно резко снижена современными методами применения углекислоты.

Сходство между дыханием ребенка и взрослого

Почему новорожденный начинает дышать с момента рождения? Почему не до этого? Или, быть может, плод делает попытки дышать, находясь еще в полости матки? Может ли он утонуть в околоплодной жидкости? Все эти вопросы можно слышать нередко, как будто ответы на них могли бы дать указания на какой-то чрезвычайный фактор, который бы являлся специальной причиной перехода от фактического апноэ к дыханию новорожденного. В действительности такого фактора нет: нет какой-либо одной специальной причины ни для возникновения дыхания, ни для его отсутствия. Природа никогда не бывает столь простой. Каждое дыхание есть равнодействующая многочисленных факторов, причем эти факторы в основном одни и те же для плода, для новорожденного и взрослого. Взаимодействие этих разнообразных факторов определяет фактическое состояние апноэ до момента рождения; изменившееся взаимодействие этих же факторов после рождения вызывает дыхание.

Основными факторами для плода и новорожденного, как и для взрослого, являются следующие: 1) чувствительность дыхательного центра, которая увеличивается при легкой степени аноксии и понижается при острой аноксии; 2) интенсивность химического раздражителя углекислоты, действующей путем изменения pH крови; 3) общий тонус организма. Наша задача состоит в том, чтобы определить различное взаимодействие между этими факторами до, во время и после рождения. Вот относящиеся сюда данные.

Состояние апноэ у плода в основном имеет полное сходство с таким же, вызванным у здорового взрослого человека намеренно усиленной легочной вентиляцией. Оно является следствием низкой степени чувствительности дыхательного центра, слабого раздражителя и отсутствия тонуса.

Возникновение дыхательного акта у новорожденного совершенно подобно возврату дыхательных движений у взрослого человека после произвольно вызванного состояния апноэ, в частности, когда последнее настолько длительно, что к действию накопляющейся углекислоты присоединяется некоторая аноксия.

Неспособность асфиктичного ребенка дышать может быть поставлена в один ряд с тем, что имеет место у взрослого человека в случае утопления или отравления окисью углерода: резкое падение чувствительности дыхательного центра в результате сильной острой аноксии.

Ребенок, рождающийся от матери, которая находится в глубоком наркозе, или вовсе не дышит, или дышит очень слабо, так как наркотические вещества, циркулирующие в крови матери, проникают через плаценту в кровь плода. Необходимо иметь в виду, что дыхательный центр ребенка гораздо более чувствителен к депрессорному действию наркотических веществ, чем дыхательный центр матери.

Бледный, атонический новорожденный, рождающийся после затяжных и трудных родов, отличается недостаточностью кровообращения по тем же причинам, как и взрослый больной после длительного хирургического вмешательства. Причина недостаточности заключается не в сосудодвигательной системе, а скорее в двигательных центрах в спинном мозгу. Обусловливаемое таким образом отсутствие тонуса и низкое внутритканевое давление во всех скелетных мышцах благоприятствуют застою крови в тканях; недостаточность же кровообращения является результатом недостаточного венозного притока крови в сердце.

Внутричерепное кровоизлияние, вызванное травмой при родах, замедляет и может, в конце концов, совершенно остановить дыхание у новорожденного, так же как у взрослого человека. Продолговатый мозг под-

вергается сдавливанию, и кровоснабжение дыхательного центра постепенно уменьшается, вплоть до полного паралича.

Эти явления у новорожденного ребенка совершенно аналогичны тем состояниям, которые имеют место у взрослого при глубоком наркозе, при асфиксии, при послеоперационных осложнениях и других аналогичных состояниях.

Наша задача заключается в том, чтобы разобрать и сравнить взаимодействие этих трех главных факторов у плода и у новорожденного ребенка, а также характер тех перестроек, которые в нормальных условиях имеют место при рождении.

Дыхательные движения перед рождением

Уже на ранних стадиях эмбрионального развития плод начинает производить по временам движения. Мать ощущает зародившуюся в ней жизнь.

Самые первые движения появляются почти с того времени, когда заканчивается врастание нервных волокон в эмбриональные мышцы. Несколько позднее, но все же на весьма ранних стадиях эмбрионального развития, начинается организация разнообразных рефлекторных механизмов. Многочисленные наблюдения были произведены на человеческих эмбрионах, которые по тем или иным причинам извлекались из полости матки до 7-го месяца беременности. Хотя реакции у извлекаемых хирургическим путем плодов заметно задержаны под влиянием фармакологических веществ, введенных матери, рефлекторные движения все же вызываются легко. Легкое прикосновение к ладонной поверхности руки или к подошвенной поверхности стопы может вызвать типичную реакцию захватывания («grasping») даже у зародыша 10—11 недель, длиною в 6,5 см; сосательные движения губ могут иметь место даже в еще более раннем периоде.

Движения грудной клетки и живота, имеющие такой характер, какой у живого ребенка имели бы движения при осуществлении дыхательного акта, появляются позднее; однако они, как правило, выступают совершенно отчетливо на 5—6-м месяце внутриутробной жизни. Эти зародышевые дыхательные движения отличаются крайней слабостью; в результате этих движений сколько-нибудь значительные количества околоплодной жидкости никогда не попадают в легкие; амниотическая жидкость отличается гораздо большей вязкостью, чем воздух; плод же до достижения полного развития слабосилен. Даже вполне доношенный новорожденный ребенок должен проявить всю силу дыхательных мышц, чтобы произвести первый вдох воздуха; а для того чтобы легкие достигли полной степени растяжения, требуется много добавочных вдыханий. Возможно, что незадолго до момента рождения небольшие количества околоплодной жидкости могут иногда попадать в легкие, однако в таком случае должно последовать немедленное всасывание этой жидкости в кровь, так как легкие более всех других органов способны к всасыванию, и затем выведение ее почками, которые хотя и не проявляют еще деятельности, но уже вполне способны к функционированию. У новорожденных детей, погибающих очень скоро после рождения, нередко могут быть обнаружены в бронхах кусочки мекония, но попадание их в бронхи, очевидно, происходит после момента рождения, так как у плодов, извлекаемых при помощи кесарского сечения, никогда не удается обнаружить частиц мекония в бронхах. Совершенно неправдоподобно, чтобы плод когда-либо утопал или мог бы утонуть в амниотической жидкости вследствие попадания ее в легкие.

Очень интересные наблюдения на кроликах недавно описаны Rosenfeld и Snyder; у этих животных можно следить за дыхательными движениями плода либо через тонкие стенки матки после вскрытия брюшной

полости в теплой солевой ванне, либо же даже прямо через невскрытую брюшную стенку. Наркотические и анестезирующие вещества, вводимые матери в таких количествах, которые вызывают лишь слабую степень анестезии и нисколько не влияют на ее дыхание, тем не менее отчетливо задерживают или даже вовсе прекращают внутриматочное дыхание плода. Введение матери газовой смеси, содержащей только 4% кислорода, вызывает у нее значительное усиление дыхания; дыхательные же движения плода либо замедляются, либо же прекращаются совершенно. Гипервентиляция легких матери вызывает у плода или заметное замедление дыхательных движений, или даже состояние апноэ. При содержании во вдыхаемом матерью воздухе углекислоты до 7,5% заметного влияния на дыхание плода констатировать нельзя: в некоторых случаях наступает лишь умеренное учащение дыхательных движений. В противоположность этому пережатие пуповины или вызывает, или усиливает дыхательные движения у плода даже в том случае, если мать подвергается легкой анестезии. На основании экспериментальных данных Rosenfeld и Snyder склоняются к тому, чтобы «рассматривать наступление дыхательной деятельности в постнатальном периоде не как явление, берущее свое начало совершенно внезапно в момент рождения, а как известного рода переход от того типа респираторных движений, который имеет место во время внутриматочного состояния плода».

В последнее время Barcroft изложил данные обширных наблюдений над кровообращением и дыханием плода, а также над теми изменениями, которые эти функции претерпевают при рождении. Наблюдения Barcroft были произведены главным образом на овцах, находившихся в разных стадиях беременности. Указанный автор отмечает, что насыщенность кислородом оттекающей от плаценты крови плода колеблется около 80%; это хорошо согласуется с тем фактом, что кровь в пупочных венах нормально родившегося ребенка имеет яркий артериальный цвет. Так как углекислота, отличающаяся высокой степенью способности к диффузии, должна переходить из крови плода в материнскую кровь с еще большей легкостью, чем протекает диффузия кислорода в обратном направлении, т. е. от матери к плоду, можно с большой степенью уверенности считать, что одна из причин фактического апноэ плода заключается в том, что в крови, снабжающей мозг плода, содержание газов таково, что они не являются ни сколько-нибудь значительными раздражителями дыхательного центра, ни повышают его чувствительность до уровня достаточного, чтобы вызвать его к деятельности.

Совершенно исключительный интерес представляют данные Barcroft, относящиеся к возникновению дыхания при рождении. В опытах указанного автора плод ягненка извлекался из полости матки при помощи кесарского сечения; связь между матерью и плодом при помощи плаценты сохранялась. При этом материнское животное находилось в ванне в теплом солевом растворе. Введение матери углекислоты в концентрациях, значительно превосходящих концентрацию ее в альвеолярном воздухе, в опытах Barcroft никогда не вызывало появления дыхательных движений плода. С другой стороны, Barcroft на основании своих наблюдений считает, что раздражителем, вызывающим появление дыхания, является, повидимому, развитие аноксии. В вопросе о значении аноксии Rosenfeld и Snyder совершенно расходятся с мнением Barcroft; они считают, что аноксия оказывает исключительно задерживающее влияние на дыхательные движения плода. Необходимо отметить, что в противоположность данным Rosenfeld и Snyder мнение Barcroft основывается не на влиянии вдыхания матерью воздуха с низким содержанием кислорода, а на опытах с введением фармакологических веществ, вызывающих образование в кровяном русле плода метгемоглобина.

На основании того опасения, которое приводит Barcroft с целью иллюстрации эффекта указанных инъекций, можно притти к выводу, что обусловливаемое этим путем возникновение дыхания совершенно не походит на то, что имеет место в нормальных условиях. Описываемый Barcroft эффект имеет гораздо больше сходства с тем эффектом, который оказывает на детей внутривенное введение лобелина. Относительно первого дыхания Barcroft говорит следующее: «Это дыхательный спазм, при котором вовлекаются в участие большие группы мышц тела. Можно даже спросить, не является ли факт вхождения воздуха в грудную полость не более как сопутствующим явлением. Этим я хочу сказать, что в результате прохождения общей волны сокращения, захватывающей грудобрюшную преграду и межреберные мышцы, отличающиеся большой силой, наступает расширение грудной клетки. Этот глубокий вздох имеет на самом деле полное сходство с предсмертным вздохом животного, например, при отравлении цианидом или при исключении кислорода во вдыхаемом воздухе; это сходство проявляется и в деталях, даже в порядке, в котором происходит сокращение мышц. Если рассматривать этот вопрос с точки зрения его значения для плода, он может считаться показателем не жизни, а смерти, и перед нами возникает замечательное парадоксальное явление, что смертный вздох плода является началом жизни индивида».

Против столь внушительно изложенной мысли, что начало активного дыхания обусловливается одним единственным фактором, именно аноксией, а не есть результат взаимодействия всех дыхательных факторов, свидетельствуют, однако, повседневные клинические наблюдения. В акушерской клинике можно видеть, что первый вздох и крик возникает с наибольшей легкостью не у цианотичных новорожденных, а у тех, которые рождаются яркокрасными; нередко эти новорожденные начинают дышать и кричать почти сразу же, как только головка оказывается в воздухе. Асфиксия не является необходимым требованием для возникновения дыхания.

Среди тех данных, которые производит Barcroft, имеется один пункт, на который он обращает внимание исключительно в связи с теплообразованием; но этот пункт, по моему мнению, имеет еще более значительный интерес в связи с дыханием и кровообращением. Дело идет об одном факторе, который, повидимому, имеет почти такое же значение для возникновения и поддержания дыхательного процесса у новорожденного, какое принадлежит кислороду или углекислоте; этим фактором является тонус. Относящиеся сюда данные были получены Barron в лаборатории Barcroft при помощи методики, которую предложил Adrian для регистрации электрических явлений в мышцах. Barcroft видит в этих данных указание на то, что организм, который до момента рождения находился в теплой среде внутри тела матери, начинает развивать теплопродукцию с момента рождения, ибо тонус требует потребления кислорода и освобождения тепла. Barcroft говорит: «Пока плод находится в нормальной для него среде или же в теплом солевом растворе при свободной плацентарной циркуляции крови, мышцы плода лишены совершенно тонуса. Стоит лишь извлечь плод из ванны и подвергнуть воздействию воздуха кожную поверхность, как мышцы сразу же приходят в тонизированное состояние, которое снова исчезает при обратном погружении плода в солевой раствор».

Значение тонуса

Когда я впервые прочитал эти слова несколько месяцев назад, я лишь незадолго до этого на основании многолетних разнообразных наблюдений пришел к заключению, что во взрослом организме тонус совершенно необходим для поддержания как дыхания, так и кровообра-

щения. Как только тонус исчезает, эти функции прекращаются. В настоящее время становится очевидным, что этот вывод дает объяснение вопросу, почему плод не может дышать, находясь в полости матки, и почему новорожденный ребенок может дышать.

У плода мы имеем сочетание фактического состояния апноэ с полным отсутствием тонуса. С момента рождения происходит одновременно возникновение тонуса и дыхания. Безрезультатные дыхательные движения, которые наблюдаются у плода, превращаются в эффективный дыхательный акт по мере того, как после рождения развивается тонус. Тонус сам по себе не дает начала дыханию, но эффективное дыхание невозможно без тонуса.

Для того чтобы взрослый человек или ребенок был в состоянии вентилировать легкие дыханием, дыхательные мышцы и, в частности, грудобрюшная преграда должны находиться в достаточной степени постоянного сокращения или тонуса, чтобы держать легкие в растянутом состоянии. При утрате тонуса легкие взрослого человека стремятся сжаться. Без тонуса легкие новорожденного ребенка оставались бы в состоянии ателектаза, свойственном легочной ткани плода. В случае отсутствия тонуса или при недостаточном тонусе скелетные мышцы не в состоянии развивать достаточное межтканевое давление, чтобы поддержать на определенном уровне возврат венозной крови в сердце; наступает недостаточность аппарата кровообращения; у взрослого человека при этих условиях наступает шок; соответственное состояние проявляется у новорожденного в виде асфиксии, сопровождающейся побледнением.

В опытах Barcroft, относящихся к развитию тонуса у плода овцы при извлечении его из теплого солевого раствора на воздух, показано значение кожного раздражения. Этот тонус отличается слабой степенью, так как он снова исчезает, как только плод переносится в ванну. Однако сам по себе факт, что этот прием вообще оказывает влияние, не может не напомнить издавна практикуемый прием погружения новорожденных, находящихся в состоянии апноэ, в холодную воду. Равным образом и у взрослого человека, как это показали опыты Henderson, Oughterson, Greenberg Searle, достаточно, чтобы в теплом помещении работал вентилятор, для того чтобы вызвать небольшое, но вполне отчетливое повышение тонуса, которое может быть определено путем измерения внутримышечного давления в двуглавой мышце. У взрослого человека такого рода раздражение кожи является лишь одним из факторов, участвующих в поддержании тонуса мышц; нет никаких оснований сомневаться в том, что и у ребенка все те условия, которыми определяется мышечный тонус, являются весьма сложными и многочисленными. На основании чрезвычайно интересного экспериментального материала Barcroft нам нет надобности делать какие-либо более обширные выводы, кроме того, что охлаждение кожной поверхности является одним из факторов, определяющих полное развитие мышечного тонуса при рождении; тем более, что охлаждение как таковое не является достаточным раздражителем для того, чтобы ягненок начал дышать. В полном развитии тонуса газы крови также играют существенную роль: эти факторы начинают проявлять свое действие, как только нарушается плацентарное кровообращение. Как в эксперименте, так и в клинике можно видеть, что дыхание развивается полностью только с момента сокращения пупочных сосудов или с момента пережатия и перевязки пуповины.

На основании всего фактического материала мы можем считать, что в нормальных условиях эффективное дыхание развивается в основном следующим образом:

Во время родов плацентарное кровообращение раньше или позже значительно затрудняется; в результате некоторого падения содержания

кислорода в крови наступает увеличение чувствительности дыхательного центра: накоплением углекислоты создается раздражитель, необходимый, чтобы привести дыхательный центр в действие. В результате влияния дыхательного центра на спинномозговые моторные центры этот раздражитель благоприятствует также проявлению способности этих центров посылать тонические импульсы ко всем мышцам тела; развитию тонуса способствуют далее те раздражения, которые наступают при соприкосновении воздуха с крайне чувствительной кожей. Начальные вздохи не являются асфиктическими,—у ребенка, находящегося в состоянии аноксии, они не наступают; они имеют скорее тот же характер, который свойственен тем глубоким вздохам, которые делает взрослый человек, если его окачивают струей холодной воды. Эти вздохи помогают достаточному раскрытию легких, при котором возможна хотя бы частичная вентиляция их; после этого тонус дыхательных мышц поддерживает легкие в растянутом состоянии, а углекислота, как образующаяся в организме, так и вводимая путем вдыхания, обеспечивает дальнейшее расширение легких.

ВЛИЯНИЕ МЫШЕЧНОЙ РАБОТЫ НА СОДЕРЖАНИЕ ГЛЮТАТИОНА В КРОВИ

Ю. М. Гефтер и *И. Я. Сильд* при участии *Т. А. Васильковой*

Из отдела биохимии (зав.—проф. Ю. М. Гефтер) Ленинградского филиала ВИЭМ

Поступила в редакцию 8.X.1936 г.

Одним из нас [Ю. Г. (1)] было показано, что у нетренированных животных, непривычных к определенному роду работы, содержание молочной кислоты в крови резко отличается от содержания ее у животных, тренированных. Между тем как у первых количество молочной кислоты очень высоко, у животных привычных оно не изменяется под влиянием мышечной нагрузки. Наши знания относительно механизма окислительных процессов, в частности, окисления молочной кислоты в мышечных клетках, сравнительно ограничены, и эти процессы все еще недостаточно исследованы. Благодаря работам Meyerhof (2) известно, что в изолированной мышце всякое повышение содержания молочной кислоты в мышцах вызывает повышенное потребление кислорода. Bainbridge (3) отмечает, что количество молочной кислоты, скопляющейся и задерживающейся в крови во время работы, зависит не только от имеющегося в наличии кислорода, но еще в большей степени обусловливается способностью клеток использовать продукты метаболизма. Hill u. Lupton (4) подняли вопрос о возможности изменения окислительных способностей клеток под влиянием работы, что в свою очередь может зависеть от увеличения содержания в клетках таких веществ, как глютатион. Hopkins (5), как известно, обнаружил довольно большие количества этого переносчика кислорода во всех тканях, в том числе и в мышцах. Meyerhof (6) изучил роль сульфгидрильных групп как передатчиков кислорода тканями и механизм этого переноса в мышцах и в экстрактах мышц.

Многочисленными исследованиями было доказано, что мышечная работа, особенно у непривычных людей и животных, сильно отражается на химическом составе крови. Следовало ожидать, что и содержание глютатиона, способствующего переносу кислорода гемоглобином, под влиянием мышечной работы должно изменяться или же должно сдвигаться соотношение между окисленной (GS) и восстановленной (GSH) формами глютатиона. Этому вопросу и посвящена наша работа.

За последнее время появилось много работ, трактующих вопросы динамики глютатиона в животном организме при различных условиях. Из работ, касающихся влияния мышечной работы на содержание глютатиона, следует отметить статьи Habs (7), Gabbé (8), Blanchetière, Binet et Mélon (9), Палладина (10): в этих работах исследовался глютатион в мышечной ткани. Харит и Хаустов (11) изучали влияние мышечного раздражения на изменение глютатиона в артериальной и венозной крови, Gabbé (8)—в эритроцитах.

Наши исследования касались изучения у людей влияния мышечной работы на содержание глютатиона в венозной крови.

Исследования производились на материале больницы им. Мечникова: частью на выздоровевших в день их выписки (сердце, легкие нормальны), частью на обслуживающем медицинском персонале. В качестве рабочей нагрузки в некоторых случаях применялся подъем на ступеньку высотой в 40 см (со скоростью 25 подъемов в минуту), чаще всего подъем на лестницу, у которой высота ступеней равнялась 13 см; в двух случаях испытуемые приседали (10 приседаний в минуту). Все нагрузки применялись до явлений субъективной усталости, появления одышки, учащения пульса до 108—132 ударов в 1 мин. Кровь бралась из локтевой вены натощак до работы и непосредственно после работы. Глютатион определялся по методу Woodward и Fry (12). Мы остановились на этом методе определения ввиду того, что, как показали исследования Gabbé и Schelling (13), трихлоруксусной кислотой не извлекается полностью глюта-

Таблица 1

№ опыта	Нагрузка	Гемоглобин в %		Восстан. глютат. в мг%		Разность V—IV	Общ. глютат. в мг%		Разность VIII—VII
				до работы	после работы		до работы	после работы	
1	30 приседаний	75		38,3	39,2	+0,9	39,8	39,5	—0,3
2	90 приседаний	65		34,6	34,6	0,0	36,0	36,0	0,0
3	Подъем на лестницу в 128 ступеней	70		37,5	39,9	+2,4	38,6	39,9	+1,3
4	Подъем на лестницу в 256 ступеней	70—75		36,9	38,8	+1,9	37,7	39,8	+2,1
5	Подъем на лестницу в 196 ступеней	65		34,6	35,9	+1,3	37,4	38,3	+0,9
6	Подъем на лестницу в 256 ступеней	90		32,8	34,5	+1,7	33,7	34,8	+1,1
7	Подъем на лестницу в 256 ступеней	70		36,2	36,1	—0,1	39,8	39,5	—0,3
8	Подъем на лестницу в 160 ступеней	75		34,6	39,8	+5,2	36,3	41,9	+5,6
9	Подъем на лестницу в 128 ступеней	60		31,6	34,6	+3,0	35,6	36,5	+0,9
10	Подъем на лестницу в 192 ступени	60		44,0	46,8	+2,8	46,7	46,9	+0,2
11	Подъем на лестницу в 256 ступеней	83		34,7	35,1	+0,4	36,2	36,8	+0,6
12	Подъем на лестницу в 192 ступени	65		26,7	29,9	+3,2	35,9	35,8	—0,1
13	Подъем на лестницу в 128 ступеней	65—70		30,2	31,7	+1,5	32,2	33,1	+0,9
14	Подъем на лестницу в 128 ступеней	65		33,9	34,8	+0,9	35,9	36,9	+1,0
15	Подъем на лестницу в 192 ступени	75		32,6	34,8	+2,2	34,6	37,3	+2,7
		до работы	после работы						
16	Подъем на лестницу в 192 ступени	75	70	33,5	35,1	+1,6	36,5	37,7	+1,2
17	Подъем на лестницу в 192 ступени	70	70	39,2	43,4	+4,2	43,4	46,7	+3,3
18	Подъем на лестницу в 192 ступени	70	70	35,9	38,6	+2,7	38,6	41,4	+2,8
19	Подъем на лестницу в 128 ступеней	70	70	40,6	43,2	+2,6	44,8	50,3	+5,5
20	Подъем на ступень 29 раз	75	75	34,2	39,2	+5,0			
21	Подъем на ступень 45 раз	75	75	47,7	47,9	+0,2	49,0	49,1	+0,1
	В среднем . . .			35,7	37,8	+2,1	38,4	39,9	1,5

тион крови, при осаждении же белков вольфраматом восстановленная форма глютатиона, находящаяся в слабо кислом растворе, чрезвычайно быстро окисляется. Вышеуказанных недостатков лишен метод Woodward и Fry, в котором для осаждения белков крови и извлечения глютатиона применяется сульфосалициловая кислота. Средние числа, полученные Woodward и Fry у нормальных людей в венозной крови для GSH (восстановленные формы глютатиона), составляют 34 мг%, для общего содержания глютатиона (GSH+GS—SG)—42 мг%.

Результаты наших исследований приведены в табл. 1.

Как видно из приведенной таблицы, под влиянием работы наблюдается в общем хотя и небольшое, но все-таки определенное повышение содержания глютатиона в венозной крови, причем тенденция к повышению имеется лишь в отношении восстановленной формы. Мы при наших исследованиях не определяли содержания молочной кислоты в крови, но в многократных, прежде проделанных опытах при аналогичных нагрузках количество молочной кислоты значительно повышалось. Такое незначительное повышение глютатиона в крови, конечно, не позволяет нам делать никаких определенных выводов относительно влияния работы на окислительные процессы, но тем не менее нельзя рассматривать это повышение как случайное или зависящее от методических причин, так как при взгляде на получаемую после работы разность в содержании GSH видно, что во всех почти случаях имеется увеличение количества восстановленного глютатиона, за исключением № 2, где разность равна нулю, и № 7, при котором понижение составляет всего лишь 0,1 мг%. То же самое можно сказать насчет общего глютатиона: понижение количества общего глютатиона встречается лишь в трех случаях, и то самый сдвиг в сторону уменьшения ничтожный. Исследования нами предполагается продолжать при более тяжелой работе и при одновременном определении других компонентов помимо глютатиона.

Анализируя полученные нами результаты и сопоставляя их с литературными данными, следует отметить, что мы не нашли исследований, касающихся определения у людей глютатиона в крови при работе. Харит и Хаустов исследовали содержание глютатиона в артериальной и венозной крови (притекающей и оттекающей от мышцы) при раздражении in situ индукционным током m. gastrocnemii собаки. Они нашли по тому же методу Woodward и Fry, которым мы пользовались, уменьшение GSH в венозной крови, т. е. явление обратное тому, которое мы наблюдали, но мы полагаем, что это расхождение в полученных результатах могло зависеть от того, что непосредственное раздражение мышцы индукционным током в течение 15—40 мин. является очень сильным и уже не физиологичным. С другой стороны, Gabbé исследовал содержание восстановленного глютатиона в эритроцитах крыс, бегавших до истощения в колесе, и аналогично нашим исследованиям обнаружил повышенное содержание глютатиона после мышечной работы.

Большинство авторов исследовало изменение содержания глютатиона в мышцах под влиянием работы. Следует отметить, что Gabbé (14) придает при определении глютатиона в мышцах большое значение тому, каким образом удалялся белок при обработке мышц: при осаждении белка трихлоруксусной кислотой получаются, по его мнению, неправильные и сбивчивые результаты; при применении же вольфрамата Gabbé получал пониженное содержание GSH в мышцах после работы. Blanchetière, Binet и Mélon (15), правда, по методу Tunnicliffe (16), осаждая белок трихлоруксусной кислотой, нашли постоянное и длительное понижение GSH при фарадической тетанизации мышцы в течение 30 мин. Палладин, Боржковский и Палладина (17) после раздражения мышцы фарадическим током (осаждение вольфраматом), определяя глютатион по методу Kühnau (18), нашли понижение редуцированного глютатиона.

Интересны исследования Habs (19), который нашел, пользуясь методом Tunnicliffe, что существует определенная зависимость между функцией мышц и содержанием глютатиона в том отношении, что с повышением способности мышц к длительному сокращению увеличивается содержание глютатиона: в красных мышцах кролика, могущих долго сокращаться, больше глютатиона, чем в легко утомляемых белых мышцах; в сердечной мышце, постоянно работающей, содержание глютатиона особенно высоко.

Изменения в содержании глютатиона в мышцах после работы невелики и направлены преимущественно в сторону уменьшения GSH (Палладин, Blanchetière, Gabbé); обратное явление отметили Харит и Хаустов. В наших опытах определения GSH в крови мы, наоборот, отметили некоторое повышение его. Это наблюдение мы не можем рассматривать как противоречие, так как изменения в крови отнюдь не протекают всегда в одном направлении, как в мышцах. Еще в 1906 г. Noorden и Embden (20) высказали мысль о том, что при мышечной работе в ц е л о м организме ресинтез продуктов жизнедеятельности, образующихся в мышцах, не происходит снова целиком в мышцах, а может локализироваться в печени. Позднее Janssen и Jost (21) показали, что молочная кислота из крови преимущественно удаляется не мышцами, а другими органами, главным образом печенью, в которой и происходит дальнейшее превращение ее. Возможно, что при работе в кровь переходит наряду с молочной кислотой и глютатион, который затем воспринимается уже не мышцами, а другими органами, например, печенью. Это тем более вероятно, что глютатион играет большую роль в углеводном обмене: как показали Bumm u. Appel (22), система глютатиона может in vivo играть роль при регулировании реакции Pasteur—Meyerhof.

На первый взгляд может казаться странным такое небольшое повышение GSH, но опытами Meyerhof (23) было показано, что системе глютатиона не может принадлежать исключительная роль в качестве кофермента дыхания в живых тканях, так как перенос кислорода путем SH идет интенсивно при слабо кислой или нейтральной реакции, но, наоборот, ограниченно при слабо щелочной реакции, т. е. при той реакции, которая является оптимальной для дыхания. Кроме того, Meyerhof же было показано на мышечной кашице, что поглощение кислорода мышцами в присутствии сульфгидрильных соединений примерно в 10 раз больше, чем требовалось бы для перехода SH-группы в дисульфид по формуле: $2RSH+O \rightarrow RS—SH+H_2O$. Поэтому как переносчики кислорода на мышечную ткань должны, помимо глютатиона, играть роль и другие вещества, например, система ненасыщенных кислот (линоленовая кислота в лецитине). В мышцах во всяком случае, помимо глютатиона, имеются и другие окислительные системы.

В общем относительно значения глютатиона, в частности, при мышечной работе, следует отметить, что, несмотря на большое количество работ, посвященных вопросу о роли глютатиона в тканях, она до сих пор не является вполне выясненной. Хотя с положительностью установлено, что глютатион в условиях живой клетки образует истинную обратимую редокссистему, но в деталях ход процессов, связанных с глютатионом, неизвестен (Thunberg).

На основании вышеизложенного можно сказать, что глютатион играет некоторую, но не исключительную роль в окислительно-восстановительных процессах при мышечной работе. Мы считаем необходимым продолжать изучение глютатиона при разных условиях мышечной работы, что, может быть, даст возможность ближе подойти к выяснению роли глютатиона в организме.

Выводы

1. Под влиянием мышечной работы у людей количество восстановленного глютатиона в венозной крови несколько повышается.
2. Увеличение содержания общего глютатиона меньше выражено, чем его восстановленной формы.
3. Роль глютатиона при деятельности мышц не является вполне выясненной.
4. Желательно дальнейшее изучение глютатиона при мышечной работе, так как она может помочь выяснению роли глютатиона в организме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гефтер и Юделович, Клиническая медицина, № 1, 1931; Biochem. Z., *193*, 62, 1928.—2. Meyerhof, Lohmann u. Meier, Biochem. Z., *157*, 459, 1925.—3. Bainbridge, The Physiology of muscular exercise, 1931.—4. Hill u. Lupton, Proc. Roy. Soc. Lond., *96*, 438, 1924; *104*, 39, 1928.—5. Hopkins, Biochem. Journ., *15*, 286, 1921.—6. Meyerhof, Pflüg. Arch., *99*, 531, 1923.—7. Habs, Kl. W., Nr. 47, 1929.—8. Gabbé, Kl. W., Nr, 45, 1929.—9. Blanchetière, Binet et Mélon, C. r. Soc. biol., *97*, 535, 1927.—10. Палладин, Врачебное дело, № 6—7, 1923.—11. Харит и Хаустов, ДАН, т. II, № 1, 1934.—12. Woodward a. Fry, The Journ. of biol. Chem., *97*, 465, 1932.—13. Schelling, Journ. biol. Chem., *96*, 17, 1932.—14. Gabbé, Kl. Wsch. Nr 4, 1930.—15. Blanchetière, Binet et Mélon, C. r. Soc. biol., *97*, 535, 1927.—16. Tunnicliffe, Biochem. Journ., *19*, 194, 1925.—17. Палладін, Борковский и Палладіна, Врачебное дело, № 6—7, 1933.—18. Kühnau, Bioch. Z., *230*, 353, 1931.—19. Habs, Kl. W., Nr. 47, 2187, 1929.—20. Noorden u. Embden, Zentrbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffw., *1*, 1, 1906; Embden, Therap. Monatschr., *1*, 1, 1906; Embden, Therap. Monatschr., *32*, 315, 1918.—21. Janssen u. Jost, Hoppe-Seyl. Z., *148*, 41, 1925.—22. Bumm u. Appel, Ibid., *210*, 79, 1932.—23. Meyerhof, Die chemischen Vorgänge im Muskel, 1930.

DER EINFLUSS VON MUSKELARBEIT AUF DEN GLUTATHION-GEHALT IM VENÖSEN BLUT

J. M. Hefter u. *I. J. Sild* unter Mitwirkung von *T. A. Wassilkowa*

Aus der Abteilung f. Biochemie der Leningrader Filiale des Instituts für experimentelle Medizin der U. d. S. S. R. (Leiter—Prof. Dr. J. M. Hefter).

Die Verfasser untersuchten an Leuten, die verschiedene Muskelarbeit (hauptsächlich Treppensteigen) ausübten, den Einfluss dieser Arbeit auf den Glutathionsgehalt des venösen Blutes.

Es ergab sich eine zwar geringe, aber deutlich ausgesprochene, Erhöhung der reduzierten Glutathions (GSH) und etwas geringere Steigerung de Gesamtgluthations.

Die Rolle des Glutathions bei der Muskelarbeit ist nicht vollständig klar.

Es ist wünschenswert weitere Untersuchungen über das Glutathion bei Muskelarbeit anzustellen, da dieselben zur Aufklärung der Rolle des Glutathions im Organismus helfen würden.

ACETYLCHOLINE AS TRANSMITTER OF THE EFFECTS OF NERVE IMPULSES

H. H. Dale

From the National Institute for Medical Research. Hampstead, London

The extraordinary activity of acetylcholine has been known for 30 years; it was in 1906 that Reid Hunt first observed the astonishing potency of its depressor action. In 1914 I gave a more detailed description of its action, showing that it had a peripheral, parasympathomimetic action of a «muscarine» type, readily annulled by atropine, and another action of a «nicotine» type, on ganglion cells and striated muscle, which was practically unaffected by atropine. The fact that acetylcholine acted on these two groups of structures appeared to indicate, as I suggested at that time, some kind of community in the biochemical or pharmacological affinities of autonomic ganglion cells and voluntary muscle fibres on the one hand, and the plain muscle fibres and gland cells innervated by parasympathetic nerves on the other hand. The significance of this community remained completely obscure for many years, and is only now becoming fully apparent.

The meaning of the resemblance between one set of the actions of acetylcholine and the effects produced by stimulating parasympathetic nerves became clear in 1921, when Otto Loewi, by his brilliant and simple experiments on the frog's heart, showed that the inhibitory effect of impulses in the fibres of the vagus nerve was due to the liberation at their endings in the muscular wall of the heart, of a substance having all the properties of acetylcholine, so far as these could be tested. He similarly showed that the accelerator effect of impulses in the sympathetic nerve fibres to the heart was due to the liberation at their endings of something acting like adrenaline; and in this year he has given additional evidence in favour of identifying this substance as adrenaline itself. As regards the transmitter of vagus effects, there was at first some hesitation in identifying this as acetylcholine, which was not known to occur in the animal body; but this difficulty was removed when Dudley and I, in 1929, succeeded in isolating acetylcholine, in quantites sufficient for complete chemical identification, from the spleen of the ox and the horse. In the ensuing years work in many laboratories, including my own, has produced evidence that the effects of parasympathetic nerve fibres on the involuntary muscle and gland cells of various organs, like those of the vagus on the heart, are transmitted by the liberation of acetylcholine. The peripheral, postganglionic fibres of the parasympathetic system are accordingly in general, in the terminology I suggested, «cholinergic», their effects being transmitted by liberation at their endings of acetylcholine, which produces its «muscarine» actions on the effector cells.

What, then, of the other, «nicotine-like» actions of acetylcholine? It seemed unlikely that the pronounced sensitiveness of ganglion cells and voluntary muscle fibres to its action would have no physiological significance. Was it conceivable that the effect of impulses in preganglionic fibres

was transmitted to ganglion cells, and of those in motor nerve fibres to voluntary muscles, also by the liberation of acetylcholine? We were dealing, in both these cases, with cells showing a type of reaction fundamentally different from that of the cells responding to peripheral parasympathetic impulses. An impulse in a preganglionic fibre appeared to pass the synaptic junction to the ganglion cell with a minimal delay, and to reappear as a single, closely similar impulse passing down the postganglionic fibre. An impulse in a motor nerve fibre seemed similarly, with even shorter delay, to pass directly to the voluntary muscle fibre at its motor end-plate, and to be further conducted as a single wave of excitation along the muscle fibre in both directions. In both cases, again, after a refractory period of a few milliseconds, the ganglion cell and the muscle fibre were ready again to respond to another impulse in the preganglionic or the motor nerve fibre. If acetylcholine were indeed concerned with the transmission of excitation at the ganglionic synapse, or from motor nerve ending to muscle end-plate, it must appear with great suddenness when an impulse reached the ending of a preganglionic or a motor nerve fibre, and, having stimulated the ganglion cell to the output of a postganglionic impulse, or started a wave of excitation from the motor end-plate of the muscle fibre, it must disappear with almost equal suddenness, during the refractory period of the ganglion cell or the muscle fibre. Such an intervention of acetylcholine, in processes which had received such extensive study, and had been so widely interpreted in terms of continuous, physical transmission, involved a new and difficult conception. The experimental evidence, however, obtained during the past three years in my laboratory, does not seem to be compatible with any other. Most of the evidence for transmission of excitation by acetylcholine at ganglionic synapses has already been published in detail by Feldberg and Gaddum, Feldberg and Vartiainen, and Brown and Feldberg in the Journal of Physiology. In the same Journal part of the evidence concerning voluntary muscle has been published by Feldberg, Vogt and myself, and a further series of observations, made with Brown and Feldberg, has also been published in detail.

The first definite suggestion of transmission at ganglionic synapses by a chemical mediator was given by the experiments of Kibjakow, who devised an ingenious method of perfusing the superior cervical ganglion of the cat. Perfusing the ganglion with warm Locke's solution, Kibjakow found that, when the cervical sympathetic nerve was stimulated, a substance appeared in the venous effluent which, on re-injection into the arterial perfusion fluid of the same or another ganglion, caused an output of impulses from the ganglion cells. At the time of the publication of this important paper, our attention had been newly attracted in the same direction by more than one observation. Chang and Gaddum had found that sympathetic ganglia yielded more acetylcholine to artificial extraction than most other organs; and Feldberg, in experiments begun with his co-workers Minz and Tsudzimuta in Berlin and finished in my laboratory, had demonstrated that excitation was transmitted from splanchnic nerve fibres to cells of the suprarenal medulla, which are morphologically equivalent to sympathetic ganglion cells, by liberation of acetylcholine. Using Kibjakow's perfusion method, Feldberg and Gaddum failed to obtain any stimulating substance in the effluent from the superior cervical ganglion when the cervical sympathetic nerve was stimulated, unless a small amount of eserine (physostigmine) was added to the perfusion fluid. When eserine was present they obtained such a substance regularly, whenever the preganglionic nerve was stimulated; and the substance had all the properties of acetylcholine. Feldberg and Vartiainen, continuing the experiments, definitely located the output of acetylcholine at the preganglionic synapses; showed that paralysis of the

ganglion cells, by nicotine, curarine, or excess of eserine, did not interfere with the output of acetylcholine, but only with the response of the ganglion cells to it; and presented a suggestive series of analogies between the responses of the ganglion cells to acetylcholine, applied artificially, and to preganglionic impulses. To this series further and striking additions have been made by Brown and Feldberg. There are certain points, particularly with regard to the action of eserine, which still need to be further elucidated; but it is difficult to interpret the facts already available on any conception which does not involve the action of acetylcholine as transmitter of excitation at the synapses, from preganglionic nerve endings to ganglion cells.

In the case of the voluntary muscle, the small proportion of the fluid perfusing the whole muscle which would pass in the neighbourhood of the nerve endings made it likely that acetylcholine, if it was liberated by motor nerve impulses at those endings, would appear in the venous effluent only in very high dilution. This expectation was realized. As in the case of the ganglion, it was necessary to add a small proportion of eserine to the perfusion fluid, in order to obtain the stimulating substance liberated in the muscle when the motor nerve fibres were excited. The substance, as expected, was obtained in such dilution that it was a matter of some difficulty to detect it and to examine its properties. Nevertheless, it was identified beyond question as acetylcholine; it appeared regularly when the motor nerve fibres to the muscles were stimulated; it still appeared in the usual amount if the response of the muscle to the impulses was suppressed by curarine; but there was no trace of it to be detected, when a muscle denervated by motor nerve degeneration was made to contract by direct stimulation (Dale, Feldberg and Vogt).

So far the evidence was on similar lines to that obtained from the ganglion, subject to the modifications due to the large bulk of the muscle in relation to the nerve endings. There was, however, one item of evidence missing. The ganglion cells responded, by output of impulses' to the artificial application of acetylcholine in high dilutions. There was, on the other hand, very little evidence to suggest that the normal mammalian voluntary muscle, on which most of our experiments had been made, would respond to the artificial application of acetylcholine by the kind of contraction to be expected, if this substance were the transmitter of the excitation due to motor nerve impulses. The d e n e r v a t e d mammalian muscle, indeed, exhibited a great sensitiveness of response to acetylcholine; but this response was of the type of a contracture, recalling that given by the muscles of lower vertebrates. This position has been completely changed by observations, now published, on the action of acetylcholine on normal mammalian muscles, when it is suddenly injected, directly into the empty arteries of the muscle. Under these conditions, enabling its concentration at the motor end-plates of the muscle fibres to be raised with sufficient suddenness, a very small dose of acetylcholine, 2—5γ, produces a quick, strong contraction of the muscle. This contraction superficially resembles a twitch excited by a maximal nerve volley, though actually it can be shown, as was to be expected, to be a brief, asynchronous tetanus. In any case, it is not a contracture, but a contraction exactly of the type which acetylcholine might be expected to produce, when thus artificially applied, if it were indeed the transmitter of excitation from motor nerve endings. This effect of acetylcholine on the normal mammalian muscle is abolished by curarine even more readily than is the response to motor nerve stimulation.

Acetylcholine, then, if liberated suddenly and simultaneously at all the motor nerve endings in a muscle, as by a maximal volley of impulses, would certainly produce a twitch. In order to act as transmitter, however, it would also have to disappear with comparable suddenness, within the limits

of the brief refractory period. The only known mechanism for such rapid removal would be a concentration at the nerve endings of the widely distributed cholinesterase. As was early shown by Loewi and his co-workers, the action of this esterase is specifically depressed by eserine. If the removal of acetylcholine from the site of its liberation on the motor end-plate could thus be retarded, it might be expected to survive the refractory period in stimulating concentration, to evoke another response of the muscle, succeeded by another refractory period, and so on in a diminishing series, until the concentration fell below the stimulation threshold. Observations by Brown, Feldberg and myself, now published, show that eserine under appropriate conditions produces exactly this effect; the response twitch of the muscle to a single maximal nerve volley is changed from a single to a short, diminishing tetanus, producing a tension more than twice that of the maximal single twitch. In further experiments, which have also been published, Bacq and Brown have found that synthetic substances of the eserine type, prepared by Stedman, produce this effect with intensities proportional to their inhibitory actions on the cholinesterase, as directly and independently determined.

In the case of the voluntary muscle, then, as in that of the sympathetic ganglion, the facts now available are difficult to interpret, except on the conception of acetylcholine as the transmitter of excitation from motor nerve ending to motor end-plate, appearing suddenly when the impulse reaches the nerve ending, and normally vanishing during the refractory period under the rapidly destructive action of a local concentration of esterase. It will be seen that this conception groups together the motor fibres to voluntary muscle, all the preganglionic fibres of the autonomic system, and the postganglionic fibres of its parasympathetic division, as cholinergic. There remain, of the efferent fibres of the whole peripheral nervous system, only the postganglionic sympathetic fibres, which are predominantly adrenergic, their effects being transmitted by liberation of adrenaline itself, or of some closely related body. I have elsewhere pointed out that this classification of the efferent fibres of the peripheral nervous system, according to chemical function, corresponds exactly with their ability to replace one another in artificial regeneration, as determined over 30 years ago by Langley and Anderson. The whole of these observations can be summarized, in the light of our new knowledge, by the statement that any cholinergic fibre can functionally replace any other cholinergic fibre, and that adrenergic fibres can similarly replace one another, but that no fibre can replace one of different chemical function. The chemical function would appear, then, to be a characteristic of the neurone, and to be unchangeable. The most recent observations, demonstrating the cholinergic function of motor nerves to voluntary muscle, have completed the evidential basis for this generalization.

The conception of the chemical transmission of excitation from nerve ending to effector cell, or from one neurone to another, has thus become extended to all the efferent neurones of the peripheral nervous system, with acetylcholine as the predominant agent of transmission. Will the conception yet become extended into the central nervous system? There are already certain observations which suggest that acetylcholine may have, in certain nervous centres, a function analogous to that which it discharges at peripheral junctions. It was observed, both by Dikshit and by Chang and Gaddum, that the basal ganglia of the brain are especially rich in acetylcholine; and small quantities of acetylcholine and of eserine, injected directly into the ventricles of the brain, have produced some suggestive effects. On the other hand, the incompatibility of motor with sensory fibres, in experimental regeneration, makes it unlikely that the latter are generally cholinergic.

In general terms it may be sa d that the synaptic junctions in autonomic ganglia, and the motor nerve endings on voluntary muscle fibres, present sufficient analogies to central synapses to warrant the hope that methods will eventually be found, by which it may be possible to discover whether some form or forms of chemical transmission are concerned with the passage of excitation from neurone to neurone, even in the central nervous system itself. The need at present is for methods, and for the evidence that such methods may produce; the danger is from premature speculation on a too slender basis of facts.

АЦЕТИЛХОЛИН КАК ПЕРЕДАТЧИК ДЕЙСТВИЯ НЕРВНЫХ ИМПУЛЬСОВ

H. H. Dale

From the National Institute for Medical Research, Hampstead, London, N. W. 3

Исключительная сила действия ацетилхолина стала известной примерно 30 лет назад; еще в 1906 г. Reid Hunt первый описал изумительную силу депрессорного действия этого вещества; в 1914 г. я дал несколько более подробное описание действия ацетилхолина и указал, что это вещество, с одной стороны, обладает периферическим парасимпатомиметическим действием «мускаринового» типа, которое весьма легко уничтожается атропином, а с другой стороны, действует на ганглионарные клетки и поперечнополосатые мышцы наподобие никотина, причем это действие практически не изменяется под влиянием атропина. Тот факт, что ацетилхолин оказывает действие на указанные две группы образований, мог рассматриваться, как я в то время считал, как указание на известного рода общность биохимического или фармакологического сродства между автономными ганглионарными клетками и поперечнополосатыми мышцами, с одной стороны, и гладкими мышечными волокнами и железистыми клетками, иннервируемыми парасимпатическими нервами, с другой стороны. Значение такого рода общности оставалось совершенно непонятным на протяжении многих лет, и лишь в настоящее время оно постепенно становится совершенно очевидным.

Значение сходства между действием ацетилхолина и теми эффектами, которые имеют место при раздражении парасимпатических нервов, стало вполне понятным в 1921 г., когда Otto Loewi удалось показать в блестящих и весьма простых опытах на сердце лягушки, что тормозное действие импульсов, возникающих в блуждающем нерве, является результатом освобождения в соответственных нервных окончаниях, заложенных в мышечной стенке сердца, химического вещества, которому, насколько можно было судить по результатам специальных опытов, присущи все свойства ацетилхолина. Указанный автор в подобных же опытах показал, что ускоряющее сердечный ритм действие импульсов, возникающих в сердечных симпатических нервных волокнах, обусловливается освобождением в соответственных нервных окончаниях какого-то вещества, действующего наподобие адреналина; а в этом году он смог дать исчерпывающие доказательства тождественности этого вещества с адреналином. Что касалось передатчика эффектов блуждающих нервов, то сначала имели место известные колебания в допустимости отождествления его с ацетилхолином, который, как в то время полагали, не встречается в животном организме; однако эти колебания были устранены в 1929 г., когда Dudley a. Dale удалось выделить ацетилхолин из селезенки быка и лошади в количествах, достаточных для точного определения его химической природы. В результате исследований, которые в течение последующих лет были

произведены во многих лабораториях и в том числе и в руководимой мной лаборатории, были получены вполне убедительные доказательства того, что эффекты парасимпатических нервных волокон на гладкие мышцы и железистые клетки различных органов являются, подобно действию блуждающего нерва на сердце, результатом освобождения ацетилхолина. Периферические постганглионарные волокна парасимпатической системы являются в соответствии с предложенной мною терминологией «холинергическими»; эффект раздражения этих волокон передается путем освобождения в нервных окончаниях ацетилхолина, который оказывает на эффекторные клетки действие «мускаринового» типа.

Как же обстоит в таком случае дело с «никотиноподобным» действием ацетилхолина? Казалось совершенно неправдоподобным, чтобы ясно выраженная чувствительность ганглионарных клеток и поперечнополосатых мышечных волокон к действию этого вещества не имела никакого физиологического значения. Имелись ли основания для допущения, что действие импульсов, возникающих в преганглионарных волокнах, передается ганглионарным клеткам или действие импульсов, возникающих в двигательных нервных волокнах, передается поперечнополосатым мышцам точно так же путем освобождения ацетилхолина? Дело в том, что в обоих этих случаях речь идет о клетках, которым свойственен тип реакции, в основе своей резко отличающийся от того, который присущ клеткам, отвечающим на периферические парасимпатические импульсы. По установившемуся мнению считалось, что одиночный импульс, возникающий в преганглионарном волокне, проходит через синапс к ганглионарной клетке с минимальной задержкой и вновь появляется в виде одиночного весьма похожего импульса, протекающего по постганглионарному нервному волокну. Равным образом считалось, что импульс, возникающий в двигательном нервном волокне, направляется с даже еще более короткой задержкой прямо к поперечнополосатому мышечному волокну через его концевую двигательную пластинку и далее проводится в виде отдельной волны возбуждения вдоль мышечного волокна в обоих направлениях. Как в том, так и в другом случае ганглионарная клетка и мышечное волокно оказываются по прошествии рефрактерного периода, имеющего продолжительность в несколько миллисекунд, способными отвечать на другой нервный импульс, возникающий в преганглионарном или двигательном нервном волокне. Если ацетилхолин, действительно, имеет отношение к передаче возбуждения в ганглионарном синапсе или к передаче его с окончания двигательного нерва на мышечную концевую пластинку, то он должен появляться с большой внезапностью именно в тот момент, когда импульс доходит до окончания преганглионарного или двигательного нервного волокна; в таком случае следовало бы также ожидать, что ацетилхолин, произведя раздражение ганглионарной клетки до той степени, при которой наступает возникновение постганглионарного импульса, или дав начало волне возбуждения от двигательной концевой пластинки к мышечному волокну, должен исчезать почти с одинаковой внезапностью во время рефрактерного периода ганглионарной клетки или мышечного волокна. Допущение такого рода участия ацетилхолина в уже столь тщательно изученных процессах, которые доселе толковались в терминах непрерывной физической передачи возбуждения, дает новый и непривычный взгляд на разобранное явление. Необходимо, однако, указать на то, что экспериментальные данные, полученные в моей лаборатории на протяжении последних трех лет, вряд ли совместимы с иной точкой зрения. Большая часть фактических доказательств существования передачи возбуждения в ганглионарных синапсах посредством ацетилхолина была приведена в весьма подробных работах Feldberg a. Gaddum, Feldberg a. Vartiainen, Brown a. Feldberg в Journ. of Physiol. В указанном

журнале была также опубликована часть данных, относящихся к поперечнополосатым мышцам (Dale, Feldberg a. Vogt), но дальнейшие серии наблюдений, произведенных мною совместно с Brown a. Feldberg, не были еще подробно изложены.

Первый несомненный факт, подтверждавший возможность передачи возбуждения в ганглионарных синапсах путем химического медиатора, был получен в опытах Кибякова, предложившего весьма остроумный метод перфузии верхнего шейного симпатического узла у кошки. В опытах с перфузией этого узла теплым локковским раствором Кибяков обнаружил, что при раздражении шейного симпатического нерва в венозной жидкости появляется вещество, которое при введении в артериальный ток промывной жидкости, протекающей через указанный или какой-либо другой симпатический узел, вызывает в ганглионарных клетках возникновение импульсов. Ко времени опубликования данных этого важного исследования наше внимание было вновь привлечено к этому вопросу целым рядом других относящихся сюда наблюдений: так Chang a. Gaddum обнаружили, что в симпатических узлах при искусственном раздражении имеет место образование ацетилхолина в более значительных количествах, чем при раздражении большинства других органов; Feldberg в опытах, начатых им в Берлине совместно с Minz a. Tsudzimura и законченных в моей лаборатории, показал, что возбуждение передается с нервных волокон n. splanchnici к клеткам медуллярного слоя надпочечных желез, которые с морфологической точки зрения являются тождественными с симпатическими ганглионарными клетками, посредством освобождения ацетилхолина. Пользуясь способом перфузии по Кибякову, Feldberg. a Gaddum при раздражении шейного симпатического нерва не могли обнаружить в жидкости, оттекающей от верхнего шейного узла, какого-либо возбуждающего вещества, если перфузия производилась при помощи локковского раствора без прибавления к нему незначительных количеств эзерина (физостигмина), если же в промывной жидкости содержался эзерин, указанные авторы при раздражении преганглионарных волокон постоянно получали такого рода вещество, которому были присущи все свойства ацетилхолина. Дальнейшими опытами Feldberg a. Vartiainen было точно установлено, что местом образования ацетилхолина являются преганглионарные синапсы; эти опыты показали, что паралич ганглионарных клеток, произведенный никотином, курарином или большими количествами эзерина, не оказывает влияния на образование ацетилхолина, а влияет лишь на реактивную способность ганглионарных клеток по отношению к этому веществу; указанные авторы провели большой ряд опытных данных, подтверждающих сходство между ответом ганглионарных клеток на искусственное раздражение ацетилхолином и реакцией этих клеток на импульсы, возникающие в преганглионарных волокнах. Brown a. Feldberg сделали весьма существенные добавления к этой серии опытов. Остается, однако, ряд вопросов, связанных, в частности, с действием эзерина, которые требуют дальнейшего разъяснения; но вряд ли возможно толкование установленных в настоящее время экспериментальных данных с какой-либо иной точки зрения, чем та, согласно которой ацетилхолин рассматривается как передатчик возбуждения в синапсах с окончаний преганглионарных нервных волокон на ганглионарные клетки.

Что касается поперечнополосатых мышц, то имелись все основания считать, что если ацетилхолин действительно освобождается в нервных окончаниях в результате моторных нервных импульсов, то количества его в оттекающей промывной жидкости должны быть минимальными, так как только незначительная часть жидкости, протекающей через всю мышцу, приходит в соприкосновение с нервными окончаниями. Это ожидание подтвердилось. Точно так же как в случае перфузии симпатических

узлов, так и в этих опытах необходимо прибавление к промывной жидкости небольшого количества эзерина, чтобы получить возбуждающее вещество, образующееся при раздражении двигательных нервных волокон. Как и следовало ожидать, это вещество было получено в таком большом разведении, что обнаружение его и определение его свойств представили большие затруднения; тем не менее оказалось возможным с полной уверенностью отождествить его с ацетилхолином; это вещество появляется в мышце каждый раз, когда производится раздражение соответственных двигательных нервных волокон; оно появляется в обычных количествах даже в том случае, если ответная реакция мышцы на возбуждающие импульсы устраняется путем применения курарина; однако в том случае, если мышца денервируется путем перерезки двигательного нерва и после дегенерации его подвергается прямому раздражению, нельзя обнаружить ни малейших следов этого вещества (Dale, Feldberg a. Vogt).

Таким образом, мы видим, что в этом отношении были получены результаты, вполне совпадавшие с теми, которые были обнаружены на симпатических узлах; известное различие было обусловлено только величиной массы мышечной ткани сравнительно с массой нервных окончаний. Но в одном отношении имелось существенное расхождение: в клетках симпатических узлов в ответ на искусственное раздражение путем применения ацетилхолина происходит возникновение нервных импульсов; с другой стороны, у нас не было достаточных оснований ожидать, что в нормальной поперечнополосатой мышце млекопитающего должно возникнуть в ответ на искусственное применение ацетилхолина такого рода сокращение, какое можно было бы ожидать, если ацетилхолин действительно является передатчиком возбуждения, обусловленного моторными нервными имимпульсами. Правда, денервированная мышца млекопитающих обладает большой степенью чувствительности по отношению к ацетилхолину; однако наступающее в этих условиях сокращение напоминает тот тип сокращений, который свойственен мышцам низших позвоночных. Наше отношение к этому вопросу претерпело полное изменение в результате тех экспериментальных данных относительно влияния ацетилхолина на нормальную мышцу млекопитающих, которые были получены при очень быстром введении ацетилхолина непосредственно в пустые артерии мышцы и которые нами изложены в статье, сданной в печать. При указанных условиях, при которых концентрация ацетилхолина в непосредственной близости двигательных концевых пластинок мышечных волокон может достигнуть с достаточной быстротой должной степени, очень маленькие количества этого вещества, 2—5 γ, оказываются достаточными для того, чтобы вызвать быстрое и сильное сокращение мышцы. При беглом рассмотрении наблюдаемое сокращение оказывается имеющим сходство с одиночным сокращением, какое имеет место под влиянием максимального одиночного раздражения двигательного нерва; однако на самом деле оно представляет собой, как и следовало ожидать, короткий асинхроничный тетанус; во всяком случае это сокращение не является контрактурой, а именно сокращением как раз такого типа, какое следовало ожидать при такого рода искусственном применении ацетилхолина, если это вещество действительно является передатчиком возбуждения с двигательных нервных окончаний. Действие, производимое ацетилхолином на нормальную мышцу млекопитающих, уничтожается курарином даже с еще большей легкостью, чем моторный эффект, вызываемый раздражением двигательного нерва.

Таким образом, мы видим, что ацетилхолин при внезапном и одновременном освобождении во всех двигательных нервных окончаниях, как это имеет место при возникновении максимального залпа импульсов, обладает способностью вызывать настоящее сокращение мышцы. Однако

для того чтобы действовать в качестве передатчика возбуждения это вещество должно обладать также способностью очень быстро исчезать в течение крайне короткого рефрактерного периода. Единственным нам известным механизмом, при помощи которого могло бы совершаться столь быстрое удаление ацетилхолина, могла бы быть концентрация в непосредственной близости от нервных окончаний холинэстеразы, имеющей широкое распространение; как было показано ранними опытами Loewi и его сотрудников, эзерин оказывает специфическое подавляющее влияние на действие этой эстеразы. Если бы оказалась возможной подобная задержка в удалении ацетилхолина с места его освобождения, т. е. с концевой двигательной пластинки, то можно было бы ожидать, что ацетилхолин сохраняется по истечении рефрактерного периода в концентрации, достаточной для оказания возбуждающего действия, что он вызывает последующую ответную реакцию мышцы, за которой снова следует рефрактерный период, и что действие его продолжается, постепенно идя на убыль, до той поры, пока концентрация не упадет ниже определенной пороговой величины. Данные исследования Brown, Dale a. Feldberg, сданные в настоящее время в печать, показали, что эзерин оказывает при соответственных условиях как раз подобное действие; ответная реакция мышцы на одиночный максимальный залп импульсов представляется не в виде одиночного быстрого сокращения, а приобретает характер короткого постепенно ослабевающего тетануса; при этом развиваемое мышцей напряжение в два раза превосходит то напряжение, которое имело место при максимальном одиночном сокращении. Дальнейшими работами, произведенными Bacq a. Brown и до настоящего времени еще не сданными в печать, было установлено, что синтетические вещества типа эзерина, изготовленные Stedman, обладают указанным действием, причем интенсивность действия их является пропорциональной тормозному действию этих веществ на холинэстеразу, которое может быть определено прямым путем. Таким образом, мы видим, что в случае поперечнополосатых мышц, так же как и в случае симпатических узлов, трудно толковать имеющийся в настоящее время фактический материал с иной точки зрения, чем та, согласно которой ацетилхолин является передатчиком возбуждения с окончаний двигательного нерва на двигательную концевую пластинку, появляющимся внезапно в тот момент, когда импульс достигает нервного окончания, и обычно исчезающим в течение рефрактерного периода в результате стремительного разрушающего действия эстеразы, которая сконцентрирована в соответственных местах. Необходимо отметить, что с этой точки зрения можно объединить в одну группу двигательные нервные волокна поперечнополосатых мышц, все преганглионарные волокна автономной системы и постганглионарные волокна парасимпатического отдела этой системы как холинергические. Таким образом, из эфферентных волокон всей периферической нервной системы остаются только одни постганглионарные симпатические волокна, которые являются преимущественно адренергическими, ибо соответственные эффекты передаются путем освобождения либо адреналина как такового, либо же каких-то весьма близко к нему стоящих веществ. В другом месте я имел уже случай обратить внимание на то, что классификация эфферентных волокон периферической нервной системы в зависимости от химических функций находится в полном соответствии со способностью этих волокон замещать друг друга в случае искусственно вызванной регенерации, на которую Langley a. Anderson указали еще более 30 лет назад. Все данные этих старых наблюдений могут быть истолкованы в настоящее время в соответствии с новыми установленными фактами таким образом, что любое холинергическое нервное волокно обладает способностью заменить в функциональном отношении любое другое холинергическое волок-

но и что, с другой стороны, адренергические волокна подобным же образом могут заменять друг друга, но что ни одно волокно не в состоянии заменить нервное волокно с инородной химической функцией. Таким образом, создается убеждение, что химическая функция является одной из основных характеристик нейрона и что она не подвержена изменениям; последние данные, свидетельствующие о холинергической функции двигательных нервов скелетной мускулатуры, могут служить в качестве подтверждения правильности этого обобщения.

Таким образом, мы видим, что положение относительно химической передачи возбуждения с нервного окончания на эффекторную клетку или с одного нейрона на другой получило распространение по отношению ко всем эфферентным нейронам периферической нервной системы; при этом ацетилхолин рассматривается как преобладающий агент передачи возбуждения. Получит ли этот взгляд распространение также и на деятельность центральной нервной системы? Уже в настоящее время имеются некоторые указания на то, что ацетилхолин по отношению к некоторым центральным нервным образованиям обладает, повидимому, тем же действием, которое является присущим ему в случае периферических нервных соединений. Как Dikshit, так и Chang a. Gaddum отметили, что базальные ганглии отличаются особенно высоким содержанием ацетилхолина; эти же авторы отметили, что введение небольших количеств ацетилхолина и эзерина непосредственно в желудочки мозга оказывает определенное действие. С другой стороны, необходимо отметить, что невозможность получения в опытах с сшиванием срастания двигательных нервных волокон с чувствительными делает мало вероятным допущение, чтобы последние являлись, вообще говоря, холинергическими волокнами.

В заключение можно сказать, что симпатические соединения в автономных узлах, а также двигательные нервные окончания в поперечнополосатых мышечных волокнах являют столь большое сходство с центральными синапсами, что вполне допустимо надеяться на возможность подыскания таких методов исследования, которые позволят с несомненностью установить, играют ли какую-либо роль при передаче возбуждения с нейрона на нейрон, происходящей в центральной нервной системе, какая-либо форма или формы химической передачи. В настоящее время нам недостает методов исследования, а также тех доказательств, которые соответствующие методы могли бы нам представить; преждевременные же теоретические рассуждения, не опирающиеся на достоверные и достаточные факты, таят в себе большую опасность.

LE RÉGLAGE HUMORAL (MÉDIATEURS ET SUBSTANCES D'ORIENTATION)

J. Demoor

Bruxelles

Le mécanisme de la mise en oeuvre fut exploré dans la glande avant de l'être dans le muscle.

I. La sécrétion

La glande salivaire (sous-maxillaire), irriguée au liquide de Locke oxygéné conserve une vitalité qui lui permet de réagir aux excitations d'ordre osmotique, mais l'empêche de sécréter lors de l'excitation du nerf. Mais l'addition d'une petite quantité de sérum sanguin au liquide circulant rend l'excitation du nerf efficace. L'association de certains facteurs sanguins aux activités cellulaires éveillées par l'action du nerf, doit donc être réalisée pour que le travail sécrétoire se produise. (Demoor) (1).

Quelques données expérimentales permettent d'envisager le mécanisme de la coopération de la cellule et de la fibre nerveuse.

Le liquide de Locke avec sérum sanguin, enrichi d'un extrait de triturat de glande salivaire au repos, ne produit aucun effet spécial dans la glande, en ce sens que l'activité n'y apparaît que lors de l'excitation du nerf. Mais si l'enrichissement se fait aux dépens d'un extrait de glande salivaire active, ou de salive, la sécrétion se produit sans intervention du nerf (J. Demoor) (2).

Le «déterminant» représenté par l'activité nerveuse peut donc être remplacé par les propriétés tissulaires naissant lors de l'excitation nerveuse, et présentes, en grande quantité, dans les sécréta, et en très faible quantité dans le sang veineux quittant la glande. L'excitation du nerf suscite donc l'apparition dans la glande des agents sécrétagogues, et l'éclosion des réactions sécrétoires. L'apparition d'une substance dont les propriétés imitent celles du nerf actif, lors de l'excitation de la corde du tympan, fut le premier exemple observé de ce que Loewi (4) nomma, ultérieurement, la transmission humorale de l'activité du nerf. (J. Demoor) (3).

Ces faits mis en évidence en 1911—1913 furent confirmés par Guimarais (5) qui démontra, en outre, que les «substances mimétiques» du nerf sécréteur agissent sur les glandes salivaires à nerfs coupés et complètement dégénérés (6).

La sécrétion comporte donc l'intervention d'un agent, naissant lors de l'excitation du nerf, sécrétagogue par sa partie thermolabile, et favorisateur par sa partie thermostabile. Tout fait supposer que la substance sécrétagogue, en orientant les potentialités des agents sériques, éveille un métabolisme spécifique et crée des conditions de perméabilité nouvelle.

Ces premières études de 1911—1913 se poursuivaient peu de temps après que Pavloff (7) eût publié ses remarquables recherches fondamentales sur la physiologie du tube digestif.

Le grand maître avait démontré en 1901 que la présence d'une série de composés chimiques et surtout de substances acides dans le duodénum entraîne l'installation de la sécrétion pancréatique.—En 1902 Bayliss et Starling (8) prouvaient que l'acidité duodénale provoque la genèse d'un agent, la sécrétine qui est absorbé par le sang, passe dans le pancréas et y détermine la sécrétion.

Comme la substance active de la salive possède les propriétés sécrétagogues de la corde du tympan, son action peut probablement être comparée à celle de la sécrétine, d'autant plus que cette dernière est élaborée par la muqueuse duodénale innervée par le vague. Cette assimilation n'est certes pas encore complètement démontrée. Mais hypothétiquement justifiée, elle permet de comparer les phénomènes dont la glande salivaire et le pancréas sont le siège (Hustin) (9).

Hustin (9) démontra en 1912—1913 que la sécrétion externe du pancréas isolé et irrigué, exige la présence dans le liquide de Locke oxygéné, d'une petite quantité de sérum sanguin, d'une substance thermolabile contenue dans les hématies, et de sécrétine.

Tandis que le problème du rapport qui pourrait exister entre l'activité du vague et l'apparition de la prosécrétine et de la sécrétine dans la muqueuse intestinale, n'attira pas spécialement l'attention, celui du mécanisme d'action du vague au niveau de la glande salivaire, intéressa fortement les expérimentateurs dès que Loewi (4) eût démontré l'action du nerf vague dans le coeur par une substance mimétique, l'acétylcholine.

Loewi (4) prouva en 1921 que, chez la grenouille, l'activité du vague fait naître dans le coeur une substance vagomimétique qu'il identifia avec l'acétylcholine, et que celle du sympathique entraîne l'intervention d'un agent sympathicomimétique: l'adrénaline. Rijlant (10), Foà (1) vérifièrent ces faits chez les mammifères.

Quand cette donnée fut confirmée, on chercha à savoir si toutes les activités du parasympathique et du sympathique peuvent être éveillées par l'acétylcholine et de l'adrénaline.

C'est ainsi que furent entreprises les difficiles recherches sur les médiateurs des nerfs sécréteurs dans la glande salivaire, et sur leur passage dans les sécréta. Babkin, Gibbs et Wolff (12); Gibbs et Szelöczey (13); Babkin, Alley et Stavraky (14); Beznak (15); Henderson et Roepke (16), Secker (17) notamment signalent que la substance dépressive et sécrétagogue de la salive est l'acétylcholine. Mais Cattell, Wolff et Clark (18) contestent la réalité du fait pour ce qui concerne la salive sympathique, Gibbs (19) (1935) pour ce qui est de la salive parasympathique et Feldberg et Guimarais (20) pour ce qui concerne les deux espèces de salive obtenues par excitation du sympathique ou du parasympathique.—Larson (21) étudiant les ultrafiltrats arrive aux mêmes conclusions.

Des études de Feldberg et Guimarais (20) il résulte que les salives parasympathique et sympathique renferment des substances sécrétagogues pour la glande sous-maxillaire, et aussi des agents dépresseurs, absolument distincts des premiers. Ces substances ne sont pas la choline, l'acétylcholine, l'histamine ou l'adrénaline.

Guimarais (32) prouva que les sucs pancréatiques obtenus par injection de sécrétine ou par excitation du nerf vague renferment une substance sécrétagogue pour le pancréas, mais inactive dans la glande salivaire; et que la salive sousmaxillaire excitant la glande salivaire, n'agit pas dans le pancréas.

Le pouvoir sécrétagogue spécifique du suc pancréatique n'apparaît pas lors d'une activité nerveuse et ne représente donc pas une substance

médiatrice. Il surgit exclusivement lors de la stimulation hormonale par la sécrétine.

La salive et le suc pancréatique renferment des dépresseurs; les deux sécréta sont identiques à ce point de vue.

Les substances sécrétagogues de la salive et du suc pancréatique ne paraissent pas provenir directement des nerfs de l'organe. Elles naissent dans les cellules sécrétrices, s'y constituent avec leurs qualités spécifiques, y séjournent sous une forme inactive, et s'y libèrent en réponse à un stimulant [substance médiatrice (acétylcholine ou sympathine), substance chimique (pilocarpine), hormone (sécrétine)], cet acte représentant le premier terme de la sécrétion.

En émettant cette idée, Guimarais discute celle de Dixon et Hamile (23) (1909) qui était de même ordre.

La thèse de Guimarais est celle que nous dégageons de l'ensemble de nos recherches sur les glandes et le coeur, et que confirment les expériences sur la motilité des intestins dont nous parlerons plus loin.

II. Le réglage humoral du travail du coeur

Nous avons reconnu plus haut que les médiateurs du vague et du sympathique ne représentent pas le seul facteur effectif de la sécrétion, et que des agents sériques, à action continue, les aident à déclancher l'activité des glandes salivaire et pancréatique.

Ces faits devaient inciter fatalement l'expérimentateur à définir l'éventuel mécanisme humoral qui intervient dans le coeur.

Le coeur isolé du lapin soumis à l'action de l'extrait aqueux de la glande thyroïde de chien, après avoir été le siège d'phénomènes d'excitation, présente des caractéristiques de dépression.—Celui du lapin sensibilisé à la thyroïde de chien, dans les mêmes conditions, ne manifeste aucune dépression et extériorise une excitation forte et continue. Les tissus cardiaques de l'animal vacciné sont sérieusement modifiés; le coeur au contact de l'antigène ne répond plus par une dépression suivie d'une excitation, mais bien par une excitation immédiate, qui s'intensifie fortement par rapport à celle livrée par les tissus de l'animal neuf (Demoor) (24).

Schultz (25) et Dale (26), ayant constaté antérieurement les mêmes faits dans d'autres organes, y ont trouvé la preuve du pouvoir de réaction spécifique des organes.

Rijlant (27), dans des recherches de même ordre, a prouvé que le coeur du mammifère sensibilisé à un antigène, réagit à ce dernier en extériorisant plusieurs rythmes réguliers, se substituant facilement l'un à l'autre. L'oreillette gauche isolée, qui chez l'animal normal est le siège d'un automatisme irrégulier et apériodique, peut dans ces circonstances présenter des rythmes variés et variables.—La matière vivante peut donc, en changeant ses architectures intimes, créer des extériorisations fonctionnelles nouvelles, apparaissant notamment dans les caractéristiques automatiques de la vie tissulaire.

A ce point de vue l'étude de l'automatisme du coeur normal présente un sérieux intérêt.

L'exploration des différentes parties du coeur des mammifères démontre que l'oreillette gauche isolée, soigneusement déconnectée de la membrane interauriculaire, et n'ayant rien entraîné du centre nodal Tawarien ou de la partie extrême du noeud de Keith-Flacq, devient le siège, dans le liquide de Locke chauffé et oxygéné, d'une activité automatique par secousses inégales et apériodiques, que l'adrénaline, l'histamine, le Ca et la température ne rythment pas.—Tout segment cardiaque privé de son tissu nodal se comporte de la même manière.—Or, quand le liquide d'immersion, est ultérieu-

rement enrichi d'un extrait aqueux ou alcoolique de système nodal (noeud de Keith, noeud de Tawara, tissu sous-endothélial), l'automatisme irrégulier de la préparation se transforme en un mouvement rythmé du type cardiaque que l'adrénaline, l'histamine, le Ca et la température excitent fortement.

Les extraits qui ont le pouvoir d'imprimer à l'automatisme initial cette allure nouvelle, et que nous nommons «les substances actives», n'ont pas de spécificité zoologique, sont extrêmement fragiles (doivent être extraites du coeur enlevé immédiatement après la mort de l'animal), et ne conservent leurs propriétés que durant quelques heures. Ces «substances actives» ne déterminent pas l'éclosion de l'automatisme; elles n'agissent que sur des préparations qui ont déjà donné spontanément leur première secousse. Leur intervention, d'ordre local, impose à une activitè déjà créée par un mécanisme inconnu, une allure bien déterminèe au point de vue chrono- et inotropisme.

Ces «substances actives» ont une double propriété, ou représentent l'association intime de deux agents différents. En effet, la chauffe à 50—53° les empêche de rythmer l'activité automatique irrégulière, mais leur conserve le pouvoir de faire naître cette allure en collaboration avec l'adrénaline ou l'histamine; la chauffe à 60° annihile l'activité rythmante et le pouvoir sensibilisant à l'adrénaline et à l'histamine.

Ces faits démontrés par Demoor (28), Demoor et Rijlant (29), Bain (31), Deloyers (30), C. H. Mc Donald et A. C. McDonald (32), Fachini (33), furent contestés en 1929 par Rigler et Tiemann (34) et tout récemment par Brouha et Bacq (35) et par Kruta (36). Ces derniers auteurs n'ont pas étudié les «substances actives» ou les «automatines» (Zwaardemaker) (37) ou le Herzhormon (Haberlandt) (38) qui correspondent plus ou moins aux premières. Ils ont essayé de démontrer que le mouvement rythmé automatique s'installe dans le myocarde privé de tissu nodal et bien oxygéné, et de déduire de leurs recherches que les «substances actives» nodales ne sont pas nécessaires à l'éclosion de l'automatisme cardiaque rythmé.

De Roy (39), Demoor et Rijlant (40), utilisant les techniques de Kruta et de Brouha et Bacq ont prouvé que les résultats obtenus par ces expérimentateurs furent fournis par des oreillettes gauches incomplètement débarrassées de leur tissu nodal.

Le pouvoir des «substances actives» de produire, par orientation de l'automatisme irrégulier, un automatisme rythmé est expérimentalement démontré; il fût prouvé aussi par Rijlant (41) et Deloyers (30) que ce mécanisme de réglage intervient au cours du travail normal du coeur.

Les substances nodales sont les seuls agents qui collaborent p h y s i o l o g i q u e m e n t à l ' é c l o s i o n d e l ' a c t i v i t é a u t o m a t i q u e r y t h m é e n o r m a l e, conséquence d'un équilibre micellaire myocardique, d'après ce que nous avons dit plus haut.

Comme les nerfs vague et sympathique agissent sur le coeur, automatiquement actif, et humoralement rythmé, par l'intermédiaire de leurs médiateurs (Loewi), il y a lieu de différencier les mécanismes humoraux qui déterminent le travail rythmé du coeur, de ceux qui l'intensifient ou l'affaiblissent en réponse aux nécessités spéciales de l'économie.

Les «substances actives» rythment le tissu contractile sans entraîner de fatigue et lui donnent ses qualités d'irritabilité; elles ne modifient pas la chronaxie.—Les médiateurs du parasympathique et du sympathique agissent et s'épuisent, sont sensibles à l'atropine ou l'ergotamine, et modifient la chronaxie (Demoor et Rijlant) (42).

Les «substances actives» opèrent sans éveiller aucune caractéristique d'irritabilité; en leur absence la matière contractile n'a aucune de ses qualités physiologiques.—Les substances vagales ou sympatiques intervien-

nent temporairement en s'épuisant, éveillant des réactions d'irritabilité d'ailleurs troublées par l'atropine et l'ergotamine.

Les «substances actives» font partie intégrante de la texture myocardique; elles réalisent avec la matière contractile un seul système réactionnel orienté, dont la constitution intime persiste aux cours des processus métaboliques enchaînés, et dont les effets, à chronaxie stable, se renouvellent uniformément.—Les «médiateurs» interviennent occasionnellement permettant aux activités extra- cardiaques d'intervenir dans la genèse des forces distributives des matériaux énérgétiques aux tissus sièges des fluctuations caractéristiques de la vie.

III. Les activités motrices des muscles intestinaux

Les substances nodales qui sont toujours présentés dans le coeur, orientent d'une manière continue et sans aucune intervention nerveuse l'activité automatique du myocarde. Identiquement, des agents d'origine sanguine donnent au travail cellulaire de la glande ses caractéristiques spéciales. Dans les deux organes, les activités peuvent d'autre part être modifiées par le système nerveux; les nerfs extra-cardiaux excitent ou inhibent le coeur sans troubler qualitativement son travail; les nerfs sécréteurs amorcent ou diminuent la sécrétion sans entamer les qualités des sécréta.—Dans les deux cas, les nerfs actifs agissent par un réglage humoral dont les caractéristiques sont en somme très homologues.

L'exploration du mécanisme intime du travail musculaire de l'intestin permet de préciser les modalités de cette intervention.

Depuis les recherches de Van Esveld (43), les caractéristiques fonctionnelles des muscles longitudinaux ou circulaires de l'intestin sont bien connues.

La modalité fonctionnelle de l'un des deux muscles peut progressivement se transformer, même intégralement, en celle de l'autre, grâce à la plasticité des fibres contractiles stimulée par le facteur humoral spécifique contenu dans les deux espèces de fibres. L'addition au liquide d'immersion dans lequel un des muscles travaille, de l'extrait aqueux provenant de l'autre, entraîne, en effet, assez rapidement la transformation de son activité en celle du second (Demoor) (44).

Les agents de ces extraits sont-ils ceux que Weiland (45) et Le Heux (46) ont obtenus aux dépens des anses intestinales actives, et dont les $^3/_4$ du pouvoir excitant sont attribués à la choline ou l'acetylcholine?—L'acétylcholine excite les deux espèces de muscles, et existe, libre, dans chacun d'eux, probablement à la même dose pour une même masse de tissu contractile. En excitant ces muscles, il entraîne l'exagération de leurs contractions sans altérer leurs allures.—Les extraits aqueux, au contraire, agissent en tonifiant le travail des muscles et en transformant les caractéristiques de chacun d'eux en celles de l'autre, si l'extrait est obtenu aux dépens de ce dernier. L'extrait de chaque muscle renferme donc une certaine quantité d'acétylcholine responsable de l'excitation, et un deuxième agent X, capable d'orienter specifiquement le travail de contraction.

Il est possible de démontrer, d'une manière assez nette, la présence des agents orientateurs dans les muscles longitudinaux et circulaires de l'intestin, privés de leur acétylcholine.

L'estérase du sang détruit rapidement l'acétylcholine; les extraits de muscles longitudinaux ou circulaires de chat, agités pendant 20—30 minutes à 37° avec du sérum sanguin de chat ou de chien, ne sont plus excitants; ils ont perdu leur valeur acétylcholinique initiale de 1/1.000.000.000. Les extraits ainsi préparés additionnés à la solution de Locke oxygénée à 38° dans laquelle travaillent les fibres musculaires circulaires ou longi-

tudinales de chat, préalablement conservées pendant 72 h. dans la glacière, dans du Locke, excitent très faiblement le travail de ces muscles, mais orientent intensément leur allure contractile dans le sens du travail des muscles fournisseurs de l'extrait.

Il serait intéressant de pouvoir isoler aussi l'agent X, et définir expérimentalement ses activités. L'expérience n'est pas complètement réalisable; mais voici rapidement décrite celle qui en donne déjà une idée. Des fibres mises au contact du sérum sanguin à 33° pendant 20 à 30 min., et ayant ainsi perdu leur acétylcholine libre, sont conservées ensuite pendant 24 h. à la glacière dans le liquide de Locke renouvelé trois ou quatre fois, pour se débarrasser de leurs substances excitante et orientatrice et du sérum sanguin utilisé au début de l'expérience, et sont soumises enfin aux extraits longitudinaux ou circulaires dont la propriété d'orientation est préalablement vérifiée. La plupart de ces préparations restent inactives. D'aucunes réagissent, extériorisent d'abord une activité très irrégulière et faible, puis rapidement deviennent le siège dans les deux espèces de fibres, d'une activité correspondant à celle du muscle de l'extrait utilisé.

Une autre expérience à signification assez nette aussi, est la suivante. L'injection alternative, toutes les 15 ou 20 minutes, dans les vaisseaux d'une anse intestinale de chat, pourvue de mésentère et immergée dans du Locke chauffé, des extraits des deux espèces de muscles, fait apparaître dans cette anse, successivement, les caractéristiques prédominantes des activités intestinales longue ou circulaire. Les effets de chacun des extraits se manifestent progressivement, leur tracés démontrent que les potentialités des deux muscles agissent simultanément, avant l'apparition des caractéristiques pures de l'une d'elles, au moment où l'irrigation a éliminé les dernières traces du liquide qui précédait celui qui devient alors opérant.

Ces expériences, poursuivies sur les tissus intestinaux, tendent à faire admettre que les fibres contractiles travaillent grâce à l'acétylcholine, excitatrice de la contraction; à la substance X, essentiellement orientatrice de l'allure du travail, et aux activités fondamentales non définies dont dépend l'automatisme premier.

La substance X, qui impose à la fibre, en même temps que la durée de sa période réfractaire, toutes les caractéristiques de son travail, intervient dans la tunique intestinale, tout comme les substances sériques dans les glandes pour spécialiser leurs sécrétions.

Conclusions

Ce rapide examen du mécanisme intime de certaines manifestations des glandes, du coeur, et des muscles intestinaux démontre que les agents humoraux responsables des réactions d'irritabilité de ces organes, surgissent sous l'influence d'excitations nerveuses ou autres, et ont les caractéristiques classiques définies par le terme hormones, créé par Starling et Bayliss pour les représenter. L'acétylcholine ou les agents équivalents, et l'adrénaline ou les substances similaires, modifient quantitativement les activités automatiques, et ce dans des sens d'ailleurs différents pour un même agent atteignant les différents organes, ces modalités réactionnelles étant fonctions du facteur excitateur et aussi des propriétés de la périphérie qui réagit.

Ce système réagissant, avec les activités métaboliques souvent encore incomplètement connues, réalise un facteur essentiel de la réaction. Son

équilibre micellaire, avec ses fluctuations et ses mutations nombreuses, est, en effet, le point de départ des propriétés humorales tissulaires orientatrices, individuelles et spécifiques, responsables des manifestations différentes qu'y peuvent faire naître les mêmes médiateurs. — Ces agents d'orientation, telles que les «substances actives» d'origine nodale du coeur, les substances sériques des glandes, et les substances X des muscles intestinaux, localement incorporés aux protoplasmes, agissent sans entraîner une fatigue ou un trouble chronaxique quelconque, déterminent des ripostes d'irritabilité très variées. Ils représentent des facteurs essentiellement distincts des hormones auxquelles on pourrait peut-être vouloir les assimiler.

Ces substances d'orientation, à activités nettement spécifiques apparaissent dans la matière vivante, sous l'influence des conditions de vie qui régissent le métabolisme, et collaborent d'ailleurs à caractériser l'irritabilité qui, à son tour, intervient comme pouvoir sélecteur de la vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Demoor J., Bull. Acad. méd. Belgique, *XXV*, (4e S) N 3, 184—209, 1911; Arch. Intern. Physiol., *X*, 377—390, 1911.—2. Demoor J., Arch. Intern. Physiol., *XII*, 52—65, 1911.—3. Demoor J., Arch. Intern. Physiol., *XIII*, 187, 1913; Bull. Acad. méd. Belgique, *IVe* S, *XXVII*, p. 187, 22 février 1913.—4. Loewi O., Arch. f. ges. Physiol., *189*, 239, 1921.—5. Guimarais A., C. R. Soc. Biol. (section belge), *CIV*, 804, 31 mai 1930; C. R. Soc. Biol. (sec. belge), *CIV*, 464, 25 octobre 1930.—6. Guimarais A., C. R. Soc. Biol. (sect. portug.), *CX*, 1049, 20 mai 1932; C. R. Soc. Biol. (sec. portug.), *CX*, 1048, 20 mai 1932.—7. Pavlov I. P., Le travail des glandes digestives, Paris, Masson, 1902.—8. Bayliss W. M. and Starling E. H., Journ. of Physiol., *28*, 325—353, 1902; voir aussi Bayliss. General Physiol., Ch. XXIV.—9. Hustin A., Arch. intern. Physiol., *XII*, 319—3[illegible]8, 1912; *XIII*, 54—101, 1913.—10. Rijlant P., C. R. Soc. biol. (sec. belge), *96*, 204, 1927; *96*, 1054, 1927.—11. Foà C., Atti Accad. naz. Lincei, *5*, 945, 1927.—12. Babkin B. P., Gibbs O. et Wolff H. G., Arch. Path. Pharmak., *168*, 32, 1932.—13. Gibbs et Széloczey J., Arch. exp. Path. Pharmak., *168*, 64, 1932.—14. Babkin B. P., Alley A. et Stavraky G. W., Amer. J. Physiol., *101*, 2, 1932.—15. Beznak A. V., Arch. f. ges. Physiol., *229*, 719, 1932.—16. Henderson V. E. et Roepke M. H., J. Pharmacology, Baltimore 47, 193, 1933.—17. Secker J., Journ. of Physiol., 81, 81, 1934; *82*, 293, 1934.—18. Cattell, Mc Wolff et Clark D., Americ. J. Physiol., *109*, 375, 1934.—19. Gibbs O. S., Journ. of Physiol., *84*, 33, 1935.—20. Feldberg W. et Guimarais J. A., Journ. of Physiol., *83*, 15, 1935.—21. Larson P. S., Journ. Pharmacol. and Exp. Therapeut., *54*, 341, 1935.—22. Guimarais, Journ. of Physiol., *86*, 95, 1936.—23. Dixon W. E. et Hamill., Journ. of Physiol., *38*, 314, 1909.—24. Demoor J., Arch. Intern. Physiol., *XVIII*, 269, 1921.—25. Schultz W. H., Journ. Pharmacol. and Exp. therapeut., p. 218, 1910—1911.—26. Dale, Journ. Pharm. and Exp. Therap., *IV*, 168, 1912—1913.—27. Rijlant P., Arch. Intern. Physiol., *XXIII*, 61, 1924.—28. Demoor J., Arch. Intern. Physiol., *XX*, 1923; Arch. Intern. Physiol., *XXI*, 115—138, 1923; Arch. Intern. Physiol., *XXIII*, 120, 1924.—29. Demoor J. et Rijlant P., Arch. Intern. de Physiol., *XXI*, 438, 482, 1923; *XXVII*, 422, 1926; *XXVII*, 1926. —30. Deloyers L., Arch. Intern. Physiol., *XXX*, 163—201, 1928.—31. Bain W. A., C. R. Soc. Biol. (sect. belge), *CIX*, 935, 1932.—32. Mc Donald C. H. a. Mc Donald A. C., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., New York, *3[illegible]*, 786—788, 1933.—33. Fachini G., Boll. di Soc. Ital. di biol. sperimentale, vol. *9*, 1934.—34. Riegler u. Tiemann, Arch. f. ges. Physiol., *CCXXII*, 450, 1929.—35. Brouha et Bacq, VII Réunion Ass. des Physiol. Liège, Ann. physiol. et Physico-chimique Biol., *IX*, 679—682, 1933.—36. Kruta, Arch. Intern. Physiol., *XL*, 140—157, 1934.—37. Zwaardemaker, Onderzoek. physiol. laboratorium, Utrecht, 1920—1921; 1922—1923, Zwaardemaker en Arons, Nederl. tijdschr. v. Geneeskunde, 10 Sept. 1927; Arons, Thèse, Utrecht, 1927.—38. Haberlandt, Arch. f. ges. Physiol., 367, 454, 1916.—39. Melle de Roy, C. R. Soc. Biol. (sect. belge), *CXXII*, 25, 4, 1936; Arch. Intern. Physiol., *XLIII*, 1936.—40. Demoor et Rijlant, Bull. Acad. R. Méd. Belge., VI-e S. T. I. 5, 212—240, 23 mai 1930.—41. Rijlant P., Arch. Intern. Physiol., *XXXIII*, 325, 1931.—42. Demoor et Rijlant, Arch. Intern. Physiol. *XXXII*, 80—113, 1930.—43. Van Esveld L. W., Thèse. Université d'Utrecht, 1927.—44. Demoor J., Arch. Intern. Physiol., *XXXIX*, 50, 1934; Arch. Intern. Physiol., *XXXIV*, 4, 1931; Arch. Intern. Physiol., *XLII*, 425, 1936.—45. Weiland W., Arch. f. ges. Physiol., *CXLVII*, 171, 1912.—46. Le Heux J. W., Arch. f. ges. Physiol., *CLXXIII*, 8, 1919; *CLXXIX*, 177, 1920; *CXC*, 280 et 301, 1921.

ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ (МЕДИАТОРЫ И ОРИЕНТИРУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА)

T. Demoor

Bruxelles

Механизм возникновения деятельного состояния был изучен сперва на железе, а затем на мышце.

1. Секреция

При перфузии локковским раствором, насыщенным кислородом, слюнная (подчелюстная) железа сохраняет жизнедеятельность, позволяющую ей соответственным образом реагировать на раздражители осмотического порядка, но недостаточную для того, чтобы ответить секрецией на раздражение нерва. Достаточно, однако, прибавить к промывной жидкости небольшое количество сыворотки крови для того, чтобы раздражение нерва стало оказывать свое действие. Из этого следует, что для того, чтобы секреция могла иметь место, необходимо наличие каких-то веществ, содержащихся в крови и способствующих клеточной деятельности, вызванной нервным раздражением [Demoor (1)].

Некоторые экспериментальные данные позволяют составить известное представление относительно механизма взаимодействия между клеткой и нервом.

Содержащая сыворотку крови локковская жидкость, к которой добавлен экстракт взятой в периоде покоя и измельченной слюнной железы, не оказывает на слюнную железу никакого специального действия и не вызывает секреторной деятельности, если не производится раздражение нерва. Однако, если к той же локковской жидкости прибавляется вытяжка из деятельной слюнной железы, или же слюна, то секреция наступает без раздражения нерва [Demoor (2)].

«Активатор деятельности», каковым является нервное раздражение, может быть, таким образом, заменен тканевыми продуктами, образующимися во время раздражения нерва и содержащимися в большом количестве в венозной крови, оттекающей от железы. Таким образом, раздражение нерва влечет за собой как появление в слюнной железе веществ, способных вызывать секрецию, так и возникновение секреторных реакций. Образование при раздражении chordae tympani веществ, вызывающих тот же эффект, как и деятельный нерв, было первым обнаруженным примером того явления, которое O. Loewi (4) обозначил впоследствии как гуморальную передачу нервной деятельности [Demoor (3)].

Эти полученные в 1911—1913 гг. данные были подтверждены Guimarais (5), который, между прочим, показал, что «миметические вещества» секреторного нерва действуют на слюнные железы, нервы которых были перерезаны и совершенно переродились (6).

Секреторная деятельность включает, таким образом, вмешательство агента, образующегося во время раздражения нерва; при этом термолабильная часть этого агента вызывает секрецию слюнных желез, термостабильная же часть способствует ей. Все данные говорят за предположение, что первое вещество обусловливает специфический обмен железы и создает новые условия проницаемости.

Эти первые исследования, относящиеся к 1911—1913 гг., проводились некоторое время спустя после опубликования И. П. Павловым (7) классических работ по физиологии органов пищеварения.

В 1901 г. И. П. Павлов показал, что присутствие в двенадцатиперстной кишке ряда химических соединений и главным образом кислых продуктов дает начало секреторной деятельности поджелудочной железы. В 1902 г. Bayliss a. Starling (8) доказали, что кислое содержимое двенадцатиперстной кишки вызывает образование особого вещества, секретина, поступающего в кровь, достигающего поджелудочной железы и возбуждающего ее деятельность. Так как «активное вещество» слюны обладает тем же секреторным эффектом, который присущ раздражению chordae tympani, действие этого вещества может быть, повидимому, сравнено с действием секретина, тем более, что секретин вырабатывается слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки, иннервируемой блуждающим нервом. Это сходство, конечно, не может считаться доказанным, однако в качестве допустимой гипотезы оно позволяет нам сравнивать те явления, которые разыгрываются в слюнной железе, с теми явлениями, которые имеют место в поджелудочной железе [Hustin (9)].

Hustin (9) показал в 1912—1913 гг., что для появления внешней секреции изолированной поджелудочной железы, через которую пропускается жидкость Локка, насыщенная кислородом, требуется наличие в промывной жидкости небольшого количества сыворотки крови, термолабильного вещества, содержащегося в кровяных тельцах, и секретина.

В то время как проблема возможной связи между деятельностью блуждающего нерва и образованием в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки просекретина и секретина не привлекла к себе особого внимания исследователей, вопрос о действии блуждающего нерва на слюнную железу привлек к себе исключительный интерес экспериментаторов с того времени, как O. Loewi (4) установил действие блуждающего нерва на сердце посредством миметического вещества—ацетил-холина.

В 1921 г. O. Loewi (4) обнаружил в опытах на лягушках, что под действием блуждающего нерва в сердце образуется вагомиметическое вещество, которое он отождествил с ацетил-холином, а при раздражении симпатического нерва образуется симпатомиметическое вещество—адреналин. Rijlant (10), Foa (11) проверили эти опыты на млекопитающих.

После проверки и подтверждения этих данных стремление исследователей было направлено на выяснение вопроса, все ли проявления деятельности парасимпатического и симпатического нервов могут быть вызваны ацетил-холином и адреналином. В соответствии с этим были предприняты весьма трудные исследования относительно медиаторов действия секреторных нервов слюнной железы и относительно перехода их в сецернируемые жидкости; Babkin, Gibbs u. Wolff (12), Gibbs u. Scseloczey (13), Babkin, Alley u. Stavraky (14), Beznak (15), Henderson u. Roepke (16), Secker (17) высказали мнение, что веществом, вызывающим депрессорный эффект и слюновыделение, является ацетил-холин. Однако Cattell, Wolff u. Clark (18) оспаривают правильность этого утверждения по отношению к симпатической слюне, Gibbs (19) относительно парасимпатической слюны, а Feldberg et Guimarais (20) относительно обоих видов слюны, т. е. получаемой при раздражении как симпатического, так и парасимпатического нерва. К подобному заключению пришел также и Larson (21), исследовавший ультрафильтраты.

Данные исследования Feldberg et Guimarais (20) свидетельствуют о том, что парасимпатическая и симпатическая слюна содержат, с одной стороны, вещества, возбуждающие секреторную деятельность подчелюстной железы, а, с другой стороны, депрессорные вещества, резко отличающиеся от первых; эти вещества не могут быть отождествлены ни с холином, ни с ацетил-холином, ни с гистамином, ни с адреналином.

Guimarais (22) показал, что поджелудочный сок, получаемый при введении секретина или под влиянием раздражения блуждающего нерва,

содержит вещество, оказывающее стимулирующее влияние на поджелудочную железу, однако не активное по отношению к слюнной железе; равным образом, и подчелюстная слюна, способная стимулировать слюнную железу, не оказывает влияния на деятельность поджелудочной железы.

Специфическое сокогонное действие панкреатического сока не проявляется при нервном воздействии и не может считаться результатом вмешательства вещества-посредника; оно возникает исключительно при гормональном раздражении железы посредством секретина.

Как слюна, так и сок поджелудочной железы содержат депрессорные вещества; с этой точки зрения эти секреты тождественны.

Сокогонные вещества слюны и поджелудочного сока, повидимому, не возникают непосредственно в нервах этих органов. Они образуются в секреторных клетках и приобретают там присущие им специфические свойства, оставаясь в недеятельном состоянии и переходя в активное только при раздражении веществами-посредниками (ацетил-холином или симпатином), химическими веществами (пилокарпином) или гормонами (секретином), причем это явление представляет собой первое звено секреторного процесса.

Высказывая эту точку зрения, Guimarais подвергает разбору близкие к ней взгляды Dixon et Hamile (23). Положения Guimarais находятся в полном соответствии со всеми данными наших исследований на железах и на сердце и подтверждаются данными исследования относительно моторики кишечника, о которых речь будет итти в дальнейшем изложении.

2. Гуморальная регуляция деятельности сердца

В предыдущем разделе нами было показано, что медиаторы блуждающего и симпатического нервов не являются единственными вызывающими секрецию факторами. Вещества, находящиеся в кровяной сыворотке и действующие непрерывно, также принимают участие в процессах и способствуют медиаторам в вызывании деятельности слюнных и поджелудочной желез.

Эти данные должны были возбудить стремления экспериментаторов точнее определить и гуморальный механизм, регулирующий деятельность сердца.

На изолированном сердце кролика, подвергнутом воздействию водной вытяжки из щитовидных желез собаки, можно отметить явление возбуждения сердечной деятельности, которое в дальнейшем сменяется угнетением ее. Если же опыт производится при прочих равных условиях на сердце кролика, сенсибилизированного по отношению к щитовидной железе собаки, явления последующего угнетения отсутствуют; в этих условиях наблюдается только фаза сильного и продолжительного возбуждения. Таким образом, сердечная ткань сенсибилизированного животного представляет значительные изменения: в присутствии антигена сердечная деятельность не дает угнетения, за которым следует возбуждение, и сердце отвечает непосредственным возбуждением более сильным, чем то возбуждение, которое имеет место у свежего неподготовленного животного [Demoor (4)].

Schultz (25) и Dale (26), которые ранее видели подобного рода эффект при исследовании других органов, усмотрели в этом явлении доказательство специфической реактивной способности органов.

Rijlant (27), произведший исследования этого же рода, показал, что сердце млекопитающего животного, сенсибилизированного по отношению к какому-либо антигену, реагирует на этот антиген несколькими правильными ритмами, каждый из которых легко сменяется другим. На

изолированном левом сердечном ушке, которому у нормального животного свойственен неправильный и апериодический автоматизм, можно наблюдать при этих условиях разнообразную и изменчивую ритмическую деятельность. Таким образом, мы видим, что живая ткань, претерпев тончайшие интимные структурные изменения, оказывается способной к проявлению новых функциональных свойств, которые обнаруживаются в особенностях автоматизма этой ткани. С этой точки зрения представляет большой интерес изучение автоматизма нормального сердца.

Исследование различных отделов сердца теплокровных показывает, что изолированное левое сердечное ушко, будучи тщательно отделенным от межаурикулярной мембраны и от элементов узла Тавара или наружной части узла Кейт-Флакка, при помещении в теплую локковскую жидкость, насыщенную кислородом, проявляет автоматическую деятельность, которая происходит нерегулярными и неравномерными периодами и которая не приобретает правильного ритма под влиянием адреналина, гистамина, кальция или температурных факторов. Таким же образом протекает автоматическая деятельность любого участка сердца, лишенного элементов нервных узлов. Если же к локковской жидкости прибавляется водный или спиртовой экстракт из нервных узлов (узел Кейт-Флакка, узел Тавара или субэндотелиальная ткань), эта неправильная автоматическая деятельность сменяется правильной ритмической деятельностью, которая заметным образом усиливается под влиянием адреналина, гистамина, кальция или температурных воздействий.

Экстракты, о которых идет речь, обладающие способностью придавать исходному автоматизму новый ритм, содержат, как мы говорим, «активные вещества»; они не обладают зоологической специфичностью, являются в высшей степени нестойкими (экстракты должны приготовляться из сердец непосредственно после умерщвления животного) и сохраняют свою активность в течение лишь нескольких часов. Эти «активные вещества» не обладают способностью вызывать появление автоматической деятельности; их действие проявляется только на тех препаратах, у которых имеются проявления автоматической деятельности. Эти вещества, обладающие местным действием, оказывают на деятельность сердечного препарата, возникшую под влиянием неизвестных механизмов, хроно- и инотропное действие.

Указанные «активные вещества» представляют собой смесь двух различных действующих начал; дело в том, что нагревание экстракта до 50—53° лишает его способности выправлять ритм неритмичной автоматической деятельности, и, однако, не устраняет способности этого экстракта вызывать ритмическую деятельность при одновременном применении с адреналином или гистамином; нагревание же экстракта до 60° делает эти вещества неде ительными как в том, так и в другом отношении.

Эти данные, полученные Demoor (28), Demoor et Rijlant (29), Deloyers (30), Bain (31), C. H. McDonald a. A. S. McDonald (32) и Fachini (33), оспаривались в 1929 г. Rigler u. Timann (34), а в последние годы Brouha et Bacq (35) и Kruta (36). Эти последние авторы изучали не «активные вещества» или «автоматины» [Zwaardemaker (37)] или сердечный гормон [Haberlandt (38)], которые более или менее соответствуют «активным веществам», но сделали попытку показать, что при достаточной доставке кислорода автоматическая ритмическая деятельность может возникать в ткани сердечной мышцы, лишенной элементов нервных узлов, и на основании полученных данных заключили, что для возникновения вполне ритмического сердечного автоматизма «активные вещества» из узлов совершенно не нужны.

De Roy (39) и Demoor et Rijlant (40), повторив опыты при помощи методики, которой пользовались Brouha et Bacq, а также Kruta, дока-

зали, что данные, полученные указанными авторами, являются результатом недостаточно полного лишения левого сердечного ушка элементов узловой ткани.

Таким образом, способность «активных веществ» устанавливать путем регуляции неправильной автоматической деятельности правильную ритмичность можно считать экспериментально достоверно установленной; опытами Rijlant (41) и Deloyers (30) было также показано, что этот механизм регуляции имеет значение и при нормальной сердечной деятельности.

Из всего выше указанного следует, что вещества, содержащиеся в сердечных узлах, являются единственными агентами, которые в физиологических условиях содействуют установлению нормальной ритмической автоматической деятельности сердца, являющейся результатом мицеллярного равновесия в миокарде.

Так как блуждающий и симпатический нервы посредством медиаторов (Loewi) проявляют свое действие на автоматически работающем сердце, ритмическая деятельность которого регулируется гуморальным путем, возникает необходимость строго разграничивать гуморальные механизмы, имея в виду существование, с одной стороны, гормонов, определяющих правильную ритмическую деятельность сердца, а с другой стороны, веществ, вызывающих в соответствии со специальными запросами усиление или ослабление сердечной деятельности.

«Активные вещества» беспрерывно придают сократимой ткани ритмичность; не вызывая ее утомления, они определяют ее возбудимость и не изменяют ее хронаксии. Медиаторы же парасимпатического и симпатического нервов оказывают лишь кратковременное действие; они чувствительны по отношению к атропину и эрготамину и влияют на хронаксию [Demoor et Rijlant (42)].

Действие «активных веществ» не сопровождается изменениями возбудимости ткани, но при их отсутствии сократимая ткань не может проявлять своих физиологических качеств; при действии же вагусных и симпатических веществ возбудимость ткани изменяется, причем это влияние со своей стороны подвержено действию атропина и эрготамина.

«Активные вещества» являются неотъемлемой составной частью сердечно-мышечной системы. Они составляют вместе с сократимым веществом единую отрегулированную функциональную систему, интимное состояние которой остается неизменным на всем протяжении процессов обмена и деятельность которой непрерывно возобновляется при неизменной хронаксии. В противоположность этому действие «медиаторов» вклинивается лишь от случая к случаю, обеспечивая возможность экстракардиальных влияний в процессах распределения энергетических веществ между тканями.

3. Моторная деятельность мышечного аппарата кишечника

Вещества, образуемые сердечными узлами и постоянно имеющиеся в сердце, непрерывно регулируют автоматическую деятельность миокарда без какого бы то ни было вмешательства со стороны экстракардиальных нервов. Подобным же образом и в железах вещества, попадающие туда из крови, придают работе железистых клеток специфические черты. Однако деятельность как сердца, так и желез может подвергаться и влияниям нервной системы: так, экстракардиальные нервы оказывают возбуждение или тормозящее влияние на сердце, не нарушая качественной стороны работы его; равным образом и секреторные нервы усиливают или, наоборот, уменьшают секрецию, не оказывая влияния на качества

сецернируемых соков. Как в том, так и в другом случае соответственные нервы оказывают действие путем гуморальной регуляции, основная характеристика которой в общем одинакова.

Изучение интимного механизма деятельности кишечной мускулатуры дает возможность глубже проникнуть во взаимоотношения между этими явлениями.

В результате исследований Van Esveld (43) основная характеристика деятельности продольных и циркулярных мышц кишечника стала хорошо известной. Функциональные свойства одного из этих видов мышц могут частично или полностью измениться таким образом, что им станут присущи особенности другого вида этих мышц. Это возможно благодаря пластичности сократительных волокон и их способности изменяться под влиянием специфических гуморальных агентов, содержащихся в том и другом роде кишечных мышц. Так, например, прибавление к жидкости, в которой происходит деятельность одного вида кишечной мышцы, водного экстракта из второго вида мышц влечет за собой быструю трансформацию деятельности исследуемой мышцы, которая приобретает характер, свойственный мышцам второго вида [Demoor (44)].

Возникает вопрос, тождественны ли активные вещества этих экстрактов веществам, полученным Weiland (45) и Le Heux (46) из кишечных петель, находящихся в деятельном состоянии, возбуждающее действие которых приписывается на три четверти холину и ацетил-холину? Ацетил-холин на самом деле действует возбуждающим образом на тот и другой вид мышц, содержится в свободном состоянии и, вероятно, в одинаковом количестве, если произвести расчет на единицу массы сократимой ткани. Однако, действуя возбуждающим образом на продольные и циркулярные мышцы, ацетил-холин вызывает усиление сокращений, не изменяя характера их; наоборот, упомянутые водные вытяжки действуют и трансформируют специфические особенности деятельности каждого из видов мышц, причем эта деятельность приобретает характер, свойственный тому виду мышц, из которого приготовлен экстракт. Таким образом, в вытяжке из тех и других мышц содержится известное количество ацетил-холина, которым определяется возбуждающее действие, и, кроме того, еще какой-то фактор X, обладающий способностью специфически определять характер сокращений.

Можно с достаточной убедительностью доказать наличие этих особых веществ в продольных и циркулярных кишечных мышцах, лишенных ацетил-холина.

Эстераза крови весьма быстро разрушает ацетил-холин; если же подвергнуть вытяжки из продольных или циркулярных мышц кишечника кошки воздействию сыворотки крови кошки или собаки при температуре в 37° в течение 20—30 мин., то они утрачивают свое возбуждающее действие. Если, далее, прибавить обработанные таким образом экстракты к локковской жидкости, насыщенной кислородом и имеющей температуру в 39°, в которой помещены циркулярные или продольные кишечные мышечные волокна кошки, сохранявшиеся до того в течение 72 час. в локковском растворе на льду, то исследуемые экстракты, оказывая крайне слабое возбуждающее действие на работу этих мышечных волокон, резко меняют, однако, характер сократительной деятельности этих волокон: мышца становится такой, какая была свойственна виду мышц, из которого была приготовлена соответственная вытяжка.

Возможность выделить этот агент X и детальнее изучить его действие должна представить большой интерес; соответствующие опыты в настоящее время еще не закончены, однако можно вкратце привести некоторые относящиеся сюда данные. Мышечные волокна, подвергнутые воздействию сыворотки крови при 33° в течение 20—30 мин. и лишенные таким

образом свободного ацетил-холина, помещались на сутки в локковский раствор и хранились на льду; раствор сменялся три-четыре раза с целью извлечь из этих волокон, с одной стороны, возбуждающие и специальные вещества, с другой стороны, остатки сыворотки крови, примененной при первоначальной обработке. Затем на этих волокнах испытывалось действие вытяжек из продольных или циркулярных мышц, которые предварительно были испытаны на их способность к трансформации характера сокращений. Большая часть исследуемых препаратов мышечных волокон не обнаруживала автоматической деятельности. Часть препаратов под влиянием вытяжек приходила в деятельное состояние; вначале эта деятельность носила неправильный характер и была слабо выражена, затем сравнительно быстро развивалась полная картина деятельности, характер которой соответствует примененному экстракту. Это отмечается при обработке как продольных, так и циркулярных мышц.

Другой в достаточной мере демонстративный опыт этой серии заключался в следующем. Если в сосуды кишечной петли кошки, сохраненной в связи с брыжейкой и погруженной в теплый локковский раствор, вводить попеременно с промежутками в 15—20 мин. экстракты то из продольных, то из циркулярных мышц, то в этой кишечной петле можно отметить соответственное преобладание то одного, то другого вида моторной деятельности. Действие каждого из этих экстрактов развивается постепенно; на кривых сокращений можно отметить, что перед тем, как под влиянием введенного экстракта проявится полностью тот или иной вид моторной деятельности, оба рода мышечных волокон функционируют одновременно; определенная характерная моторная деятельность, свойственная одному виду мышечных волокон, проявляется в чистом виде лишь тогда, когда новой перфузией удаляются последние следы жидкости, содержавшей в себе действовавшие перед этим активные вещества первого экстракта.

Данные, полученные в опытах на кишечной мускулатуре, позволяют высказать следующие предположения: 1) деятельное состояние возникает в сократительных волокнах под влиянием ацетил-холина, являющегося возбудителем сокращения, 2) характер моторной деятельности определяется специфическим действием вещества, 3) существенное значение принадлежит каким-то мало известным основным функциональным особенностям, от которых зависит автоматизм, как таковой.

Вещество *X*, определяющее специальный характер деятельности, а также и продолжительность рефрактерного периода мышечного волокна кишки, оказывает тем самым такое же влияние на деятельность кишечной мускулатуры, какое присуще «активным веществам» сердечных узлов по отношению к регуляции ритма автоматической деятельности миокарда, а также тем содержащимся в сыворотке крови «активным веществам», которые определяют характер секреторной деятельности желез.

Общее заключение

Из этого краткого обсуждения механизма деятельности желез, сердечной мышцы и кишечной мускулатуры становится очевидным, что гуморальные агенты, определяющие реактивную возбудимость этих органов, возникают в результате нервных или каких-либо других раздражений и что этим агентам присущи все классические характерные черты, которые свойственны гормонам в соответствии с установками Bayliss a. Starling. Ацетил-холин и подобные ему вещества, а равным образом адреналин и адреналиноподобные вещества изменяют количественную сторону автоматической деятельности. Действие одного и того же вещества сказывается, кроме того, различным образом на отдельных органах, характер

реакции которых является следствием раздражающего агента и свойств периферического органа, отвечающего на раздражение.

Эта реагирующая система, в которой протекает много не изученных еще процессов обмена, представляет собой один из основных факторов, определяющих реакцию. Равновесие этой системы со всеми присущими ему многочисленными колебаниями и изменениями предопределяет гуморальную тканевую ориентацию с ее индивидуальной спецификой и является ответственным за различие влияния одного и того же медиатора. Все ориентирующие вещества: «активные вещества», содержащиеся в ткани сердечных узлов, сывороточные вещества, активные по отношению к железистой ткани, вещество X, содержащееся в кишечной мускулатуре, оказывают свое действие, не вызывая за собой утомления и не нарушая хронаксии, и определяют разнообразие реакций. Они представляют собой группу агентов, коренным образом отличающихся от гормонов, которым их, быть может, хотелось бы уподобить.

Эти «ориентирующие вещества», отличающиеся специфичностью, появляются в живой ткани под влиянием жизненных условий, управляющих тканевым обменом, и содействуют выработке характерной возбудимости, которая в свою очередь выступает как свойственная живому избирательная способность.

THE EFFECTS OF CYANIDES ON RESPIRATION

U. S. v. Euler and *G. Liljestrand*

From the Pharmacological Department of the Karolinska Institute, Stockholm

According to the classical investigations of Geppert (1889) the cyanides are poisonous by causing an internal asphyxia. In consequence it would seem quite natural to assume that the effect of cyanides on respiration will be analogous to that of oxygen lack, and the similarity between these two cases has been pointed out repeatedly. Geppert himself also found that a gas mixture poor in oxygen induced respiratory standstill more easily if cyanide had been injected to the animals in advance. The obser-

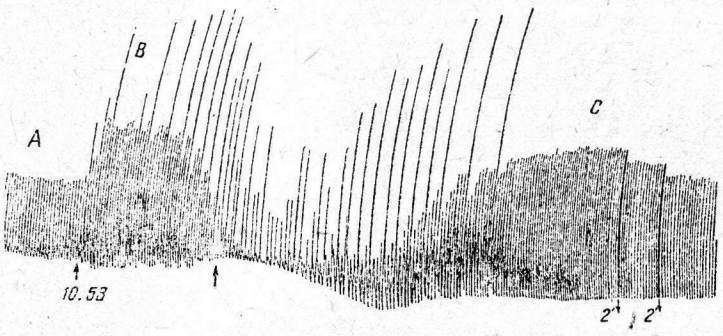


Fig. 1. 20. 6. 1936. Cat, 3. 25 kg. Between arrows (4 min.) infusion of 0.02% KCN-solution at a rate of 2.7 c. c. per min.

	at *A*	at *B*	at *C*
Ventilation L. per min.	0.64	1.34	1.66
Resp. rate per min.	14.3	15.0	19.6

In this and the following fig. inspiration upwards. Time-markings 10 sec.

vation of Heymans, Bouckaert and Dautrebande (1931), that potassium cyanide excites the respiratory centre indirectly by way of a reflex elicited from the carotid sinus whereas it is only depressant on the centre itself gave a further support for the analogy, since it has been clearly established that oxygen lack stimulates respiration exclusively over the sinus region (compare Euler and Liljestrand, 1936). Later experience by Owen and Gesell (1931) has shown, however, that cyanide may cause a certain stimulation of respiration even after complete denervation of the sinuses, and this has been accepted by Heymans, Bouckaert and Regnier (1933).

Our own experiments were all performed on cats in chloralose anaesthesia (0.6 g per kg of body weight). A cannula with a side-tube at a sharp angle, the whole almost forming the letter Y, was introduced into the trachea. Through the side branch a fine catheter was inserted so that its orifice reached the bifurcation, and an air-tight connection was made with the

cannula. The whole animal was placed in an air-tight box to which a small recording spirometer was coupled. The tracheal cannula of the animal was connected with a glass tube, passing through one of the smaller walls of the box. Outside the box the cannula was attached to two Müller's valves with small resistance. The end of the catheter was brought through one of the sides of the box. It was consequently possible to obtain a sample of alveolar air by drawing a few c.c. into a sampling tube at the end of each expiration, a point easily recognisable from the recording spirometer. The tube was always washed with alveolar air before the sampling began. A cannula was also introduced into the femoral vein and through the wall of the box in connection with a burette with a Mariotte arrangement for infusion of desired solutions of potassium cyanide.

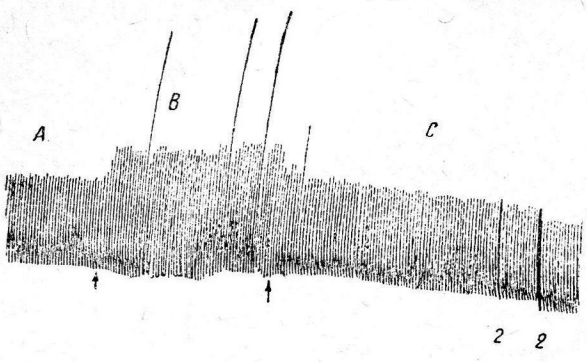


Fig 2. 20. 6. 1936. Cat, 3. 15 kg. Between arrows (4 min.) infusion of 0.02% KCN-solution at a rate of 1.6 c. c. per min.

	at *A*	at *B*	at *C*
Ventilation L. per min.	0.70	1.10	0.76
Resp. rate per min.	15.11	16.33	15.4

The typical effects of cyanids on respiration are illustrated on fig. 1. A Ringer solution containing 0.02% of potassium cyanide was injected intravenously at a constant rate of 2.7 c.c. per min. This caused a rapid rise in the amplitude of the respirations, and their rate was somewhat increased. Characteristic «gasps» occurred frequently and with a certain regularity. Ventilation rose from 0.64 to 1.34 L. and the respiratory rate from 14.3 to 15.8 per min. As the infusion went on a second stage with lowered respiratory activity developed, and the gasps became more frequent (about 4 or 5 per min.). Before breathing came to a complete standstill the infusion was stopped and respiration increased again, the picture obtained now being rather a reflected image of the first part of the curve. After this a third stage of the effect can be seen with deep regular breathing without any gasps, with a maximum ventilation of 1.66 L. and a respiratory rate of 19.6 per min. Of course these three different stages, the primary stimulation, the decreased respiration and the secondary stimulation may be more or less prominent, depending on the amount of the drug injected, the resistance of the animal and other conditions. Thus a very small dose (fig. 2) may give no decrease at all, the primary stimulation being followed immediately after stopping the infusion by a level somewhat above the resting value. In other cases, the secondary stimulation may greatly exceed the

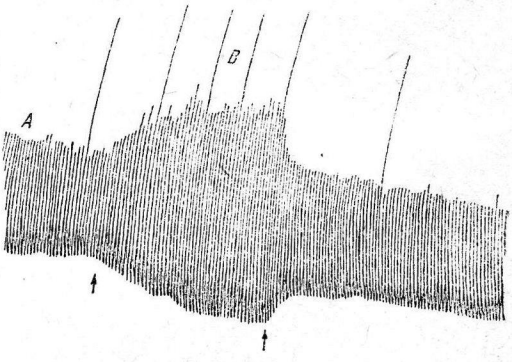


Fig. 3. 6. 6. 1936. Cat, 3.8 kg. Betwee arows (4 min.) 6.96% C_2 in inspired air.

	at *A*	at *B*
Ventilation L. per min.	0.79	1.75
Resp. rate per min.	12.9	15.9

primary effect. Thus in one case during infusion of a 0.02 %KCN-solution at a rate of 3.3 c.c. per min. during 4 min. the immediate increase of ventilation was from 0.63 to 1.15 L. but 6 min., after the infusion was stopped, ventilation was 1.45 L. per min. In an experiment on another cat the cor-

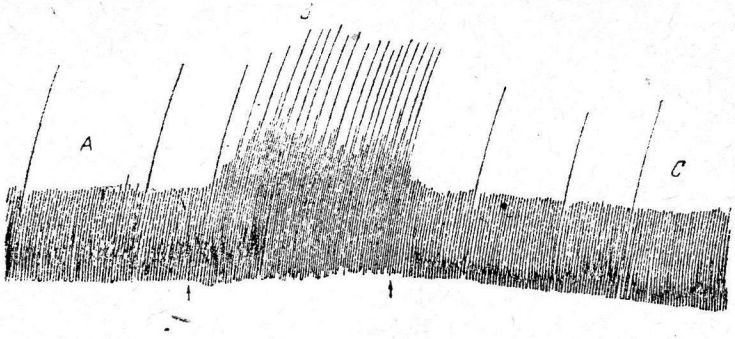


Fig. 4. 6. 6. 1936. Cat, 3.8 kg. Between arrows (5 min.) 5.06% O_2 in inspired air.

	at *A*	at *B*	at *C*
Ventilation L. per min.	0.72	1.61	0.75
Resp. rate per min.	13.0	16.5	13.1

responding values before and after the infusion of 1.5 c.c. per min. of the same solution for 7 min. were 0.41, 0.65 and 1.06 L., the respiration rates being 7.5, 8.9 and 11.0 respectively (compare also fig. 7).

For the sake of comparison the effects of the two physiologcal stimuli, carbon dioxide accumulation and oxygen lack are given in fig. 3 and 4. When the inspired air contained 6.96% carbon dioxide, the depth of respiration quickly increased, and the rate also rose. Ventilation started at 0.79 L. and the rate at 12.9 per min., the maximum values obtained being 1.75 L. and 15.9 respectively. In this experiment gasps occurred at intervals, but this was also the case with this animal during rest. On the whole gasps are not regularly observed when breathing air is rich in carbon dioxide. As can be seen from the curve the greater depth of respiration is caused not only by increased inspiration, there is also a more complete expiration under the influence of the gas mixture.

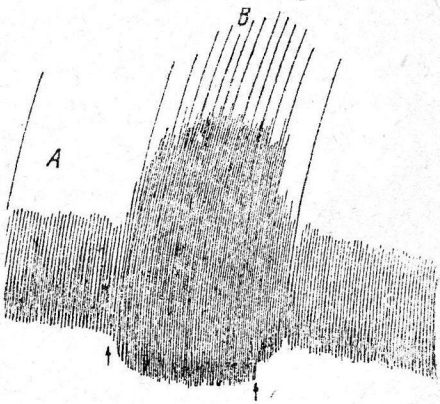


Fig. 5. 6. 6. 1936. Cat, 3.8 kg. Between arrows (3.5 min.) inspired air with 6.76% CO_2 and 5.04% O_2

	at *A* b	at *B* b
Ventilation L. per min.	0.70	2.98
Resp. rate per min.	12.1	20.7

The stimulating effect of oxygen lack in some animals shows a relatively greater quickening of the respiratory rate than after carbon dioxide accumulation, in others the rate is affected practically in the same way in both cases. Thus in fig. 4, from the same cat as fig. 3, ventilation and rate before when breathing air were 0.72 and 13.0, when 5.06% oxygen in nitrogen was given, the values reached 1.61 and 16.5 resp. 10 min. after air has been given again, the ventilation is 0.75 L. and the rate 13.1, both thus only a little higher than before the oxygen lack. The great number of gasps is con-

spicuous. If carbon dioxide accumulation and oxygen lack are induced simultaneously, the effects are added as shown in fig. 5. Oxygen lack alone can only give a moderate increase in ventilation. If the percentage of oxygen is brought down sufficiently, the increase will soon give room for reduced ventilation, as illustrated in fig. 6.

There can be no doubt that the first two stages of respiration under the influence of cyanides in all essentials strongly resemble those during

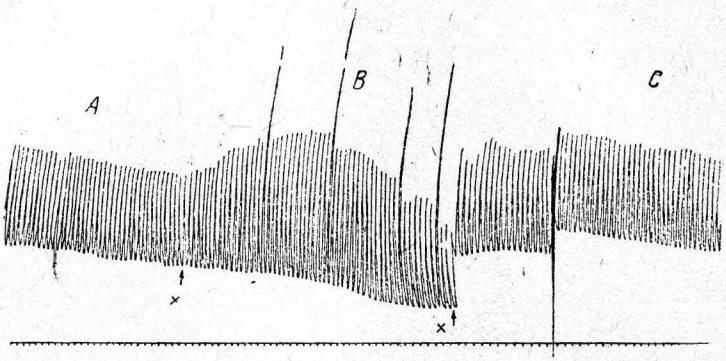


Fig. 6. 9. 6. 1936. Cat, 3.85 kg. Between crosses (4 min.) inspired air with 5.35% O_2.

	at *A*	at *B*	at *C*
Ventilation L. per min.	0.60	0.97	0.61
Resp. rate per min.	13.8	14.3	13.8

oxygen lack. We have the moderate increase in ventilation, the typical periodicity with the gasps, and one can even see a special influence on the rate of respiration in such animals as react with increased frequency on

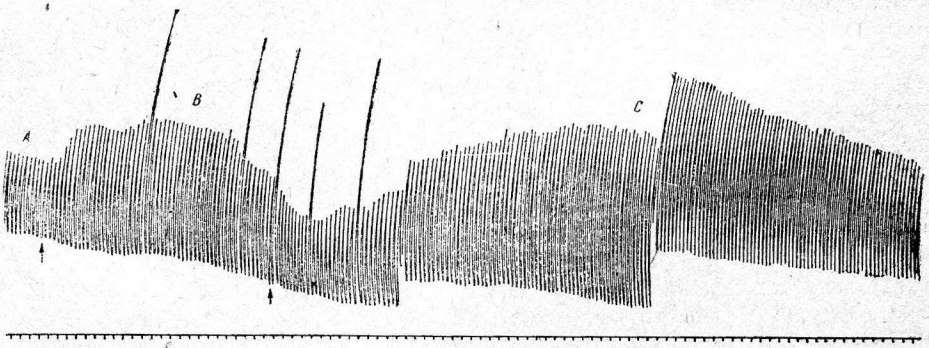


Fig. 7. 9. 6. 1936. Cat, 3. 85 kg. Between arrows (4 min.) infusion of 0.02% KCN-solution at a rate of 3.4 c. c. per min.

	at *A*	at *B*	at *C*
Ventilation L. per min.	0.61	1.01	1.29
Resp. rate per min.	13.8	14.3	14.5

oxygen lack, but hardly for carbon dioxide accumulation. On the other hand, we find no or only a small alteration of the expiration position. If the effects of the cyanides now discussed are in fact to be attributed to oxygen lack, then we must expect that cyanide and oxygen lack will increase each other's effects as found by Geppert in his preliminary experiments. The correctness of this view has been stated in different ways. Thus, fig. 7 shows the effect of an infusion of 0.02% KCN-solution during 4 min. in the same animal that was tried with regard to oxygen lack in fig. 6. In fig. 8 the same infusion is made (for 4 min.). 1.5 min. after the starting of the infusion

the same oxygen lack is produced as in fig. 6. Already 2 min. from the start of the infusion there is a quick decline, so that air is given again after 1 min. from the beginning of the administration of 5.35% oxygen. The considerably greater effect than in the experiments where oxygen lack or cyanide poisoning alone were introduced, is very obvious, as is also the hyperventilation after recovery, amounting to 1.55 L per min. This result has been confirmed in numerous instances. We have also tried the following closed circuit arrangement. The animal inspired from a spirometer containing soda lime, and the expired air was led back to the spirometer. A gradual decrease of the oxygen percentage thus occurred, and ventilation and alveolar oxygen percentage were determined at intervals. At the start ventilation was 0.42 L. When the alveolar oxygen percentage had decreased to 4.59 ventilation was maximal 0.69 L. A further drop in the alveolar oxygen percentage to 3.5 was followed by a decrease in ventilation to 0.49 L. The experiment was then repeated, but when the alveolar oxygen had reached about 5%, the cyanide solution (0.02%) was infused at a rate of 1.5 c. c. per min. during 1 min. 50 sec. This solution alone had been found to give only stimulation. Now, however, a rapid decrease of ventilation followed, the alveolar oxygen being 4.6%.

The results obtained are in full harmony with the conception that cyanides act in a way corresponding to that of oxygen lack, but there is one point where a small discrepancy occurs. The maximum values that can be obtained as an immediate result of the infusion of cyanides are often somewhat higher—about 15% or so—than during oxygen lack. Probably therefore a small part of the effect during infusion of cyanides is not due directly to oxygen lack.

Concerning the third stage of the effect of cyanides it is quite obvious

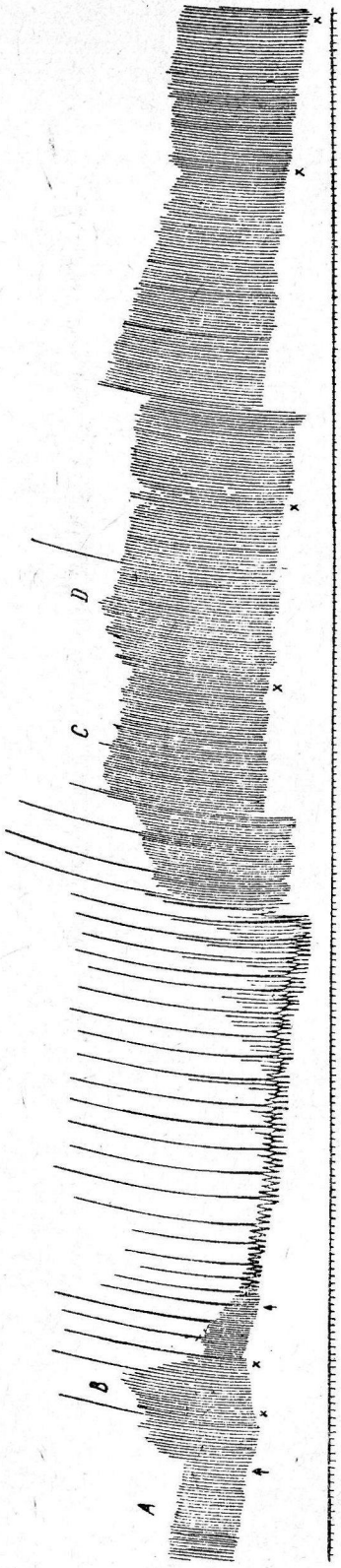


Fig. 8. 9. 6. 1936. Cat, 3. 85 kg. Between arrows (4 min.) infusion of 0.02% KCN-solution at a rate of 3.5 c.c. per min. Between crosses inspired air with 5.35% O_2.

	at A	at B	at C	at D
Ventilation L. per min.	0.64	1.17	1.55	1.60-1.70
Resp. rate per min.	14.1	13.6	15.3	14.8

that it is not of the same type as that observed during oxygen want. Though the ventilation may be greatly increased (much above the maximum obtainable during oxygen lack), the rate is often relatively less affected. Neither are there, as a rule, any gasps. On the whole the appearence of this part of the curve seems more like that caused by accumulation of carbon diodixe. That it is not directly caused by oxygen lack is evident from the fact that in this case the inhaling of a gasmixture poor in oxygen does not lead to decreased ventilation earlier than is usual for oxygen lack alone (compare fig. 8).

With regard to the facts mentioned it seems to us very likely that the third stage of cyanide action on respiration is caused by increased formation of acids. It has been found by Gesell and his collaborators (1930) that intravenous injection of cyanide is associated with a rapid increase in the lactic acid content of the blood. To a much lesser degree similar changes are found after oxygen lack. This might explain the increased ventilation during recovery after oxygen lack, but also why the effect is much greater after cyanide. A formation of acid products even during the cyanide infusion itself might give a reasonable explanation of the fact, mentioned above, that the maximum primary stimulation of respiration by cyanides usually is somewhat greater than can be obtained by oxygen lack alone. In the former case one would then assume that the effect is a combination of oxygen lack and a slight formation of acids.

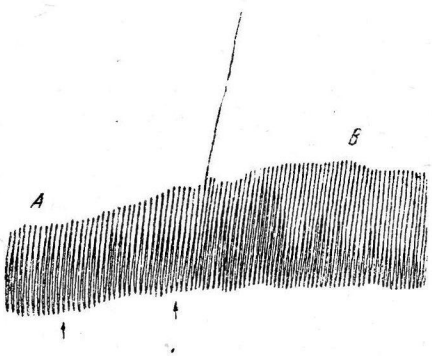


Fig. 9. 9. 6. 1936. Cat, 3.85 kg. After denervation of carotid sinuses. Between arrows (1 min.) infusion of 0.02% KCN-solution, 7.5 cc.

	at *A*	at *B*
Ventilation L. per min.	0.52	0.90
Resp. rate per min.	14.7	18.5

If both carotid sinuses are denervated, oxygen lack no longer gives a stimulation of respiration, but injection of cyanide still causes an increased respiration. As is seen from fig. 9, the effect is very much reduced. There are also other differences. The respiration does not increase suddenly to an approximately maximal level, but rather slowly. There may even be a continuous rise that is still going on when the injection stops. Gasps may occur, but they are rare. This seems to harmonise well with the explanation given above. What is now left is only that part of the stimulating action of the cyanides, that can be attributed to the formation of acids.

Summary

The effect of cyanides on respiration are caused by a combination of oxygen lack and the formation of acids. The immediate stimulating action is mainly due to oxygen lack, but slightly modified by the other factor. During recovery there may be a very strong stimulation resulting from increased cH. After denervation of the sinuses only that part of the effect remains that is caused by the accumulation of acids.

The expenses of this investigation have been defrayed by a grant from the «Therese and Johan Andersson Memorial Foundation».

REFERENCES

1. v. Euler U. S. and G. Liljestrand, Skand. Arch. Physiol., 1936, *74*, 101.—2. Geppert J., Z. Klin. Med., 1889, *15*, 208.—3. Gesell R., H. Krueger, G. Gorham and T. Rosenthal, Amer. J. Physiol., 1930, *94*, 300, 339.—

4. Heymans C., J. J. Bouckaert and L. Dautrebande, Arch. int. Pharmacodyn., 1931, *40*, 54.—5. Heymans C., J. J. Bouckaert and P. Regniers, Le sinus carotidien, Paris, 1933, p. 334.—6. Owen H. and R. Gesell, Proc. Soc. exp. Biol., N. Y., 1931, *28*, 765.

ВЛИЯНИЕ ЦИАНИСТЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ДЫХАНИЕ[1]

U. S. v. Euler a. *G. Liljestrand*

From the Pharmacological Department of the Karolinska Institute (Stockholm)

Согласно данным классических исследований Geppert (1889), цианистые соединения оказывают свое токсическое действие, вызывая тканевую асфиксию. В соответствии с этим положением можно было предполагать, что влияние цианистых соединений на дыхание должно быть аналогичным действию недостатка кислорода; на сходство между этими двумя состояниями указывалось неоднократно; и сам Geppert отметил, что газовая смесь, бедная кислородом, быстрее вызывает остановку дыхания, если подопытным животным были предварительно введены цианиды. Опыты Heymans, Bouckaert a. Dautrebande (1931) показали, что цианистый калий оказывает на дыхательный центр возбуждающее влияние только косвенным путем, а именно путем рефлекса с каротидного синуса, в то время как прямое действие этого вещества на дыхательный центр является угнетающим; эти данные послужили в качестве дальнейшего подтверждения правильности упомянутой аналогии, так как факт, что недостаток кислорода оказывает на дыхательный центр возбуждающее влияние исключительно через каротидный синус, может считаться твердо установленным (ср. Euler a. Liljestrand, 1936). Однако опыты Owen a. Gesell (1931) показали, что цианистые соединения могут оказывать на дыхание известное возбуждающее действие даже после полной денервации синусов; это наблюдение нашло дальнейшее подтверждение в работе Heymans, Bouckaert a. Regnier (1933).

Все наши собственные опыты были произведены на кошках (хлоралоза в количестве 0,6 г на 1 кг веса тела). В дыхательное горло вводилась канюля, в которую под острым углом была впаяна боковая трубочка (вся трахеотомическая канюля имела вид буквы Y). Через боковую трубочку вводился тонкий катетер, конец которого доходил до бифуркации трахеи; вся эта система была сделана непроницаемой для воздуха, который мог поступать только через отверстие в канюле и через катетер. Кошка помещалась в непроницаемый для воздуха ящик, находившийся в соединении с маленьким регистрирующим спирометром. Трахеальная канюля соединялась со стеклянной трубкой, проходившей через одну из стенок ящика; по выходе из ящика трубка соединялась с двумя мюллеровскими клапанами с малым сопротивлением; конец катетера также был выведен через одну из стенок ящика. Благодаря этому приспособлению имелась возможность брать при помощи бюретки пробы альвеолярного воздуха в конце фазы выдоха, которая распознавалась по показанию спирометра. Через бюретки, в которые брались пробы воздуха, предварительно пропускался альвеолярный воздух. В бедренную вену вводилась канюля, которая соединялась при помощи трубки, проходившей через стенку ящика, с бюреткой и мариоттовым сосудом, служившим для введения растворов цианистого калия.

На рис. 1 представлена типичная картина действия цианистого калия на дыхание. В этом опыте было произведено внутривенное вливание 0,02% раствора цианистого калия в рингеровской жидкости; скорость введения равнялась 2,7 см³ в 1 мин. Под влиянием этого вещества сразу же насту-

[1] См. рис. в оригинальной статье.

пило увеличение амплитуд дыхательных движений; частота дыхания несколько увеличилась. При этом отмечались характерные приступы затрудненных вдохов, повторявшиеся с большой частотой и отличавшиеся известной правильностью. Вентиляция возросла с 0,64 до 1,34 л в 1 мин., а частота дыхания—с 14,3 до 15,8 в 1 мин. По мере продолжения внутривенного вливания раствора цианистого калия наступила вторая фаза действия, фаза понижения дыхательной деятельности; приступы затрудненных вдохов стали при этом более частыми (4—5 в 1 мин.). Введение раствора было прекращено раньше, чем наступила полная остановка дыхания, дыхательные движения сразу же усилились; дыхательная кривая приобрела тот вид, который был у нее в первой фазе действия яда; вслед за этим могла быть отмечена третья фаза действия, которая отличалась правильным глубоким дыханием, свободным от приступов; во время этой фазы легочная вентиляция достигла 1,66 л в 1 мин., а частота дыханий возросла до 19,6 в 1 мин. Необходимо, однако, отметить, что указанные три фазы действия цианистого калия, а именно: первая фаза возбуждения, вторая фаза ослабления дыханий и, наконец, третья фаза усиления—могут быть не одинаково отчетливо выражены; это может зависеть от количества введенного вещества, от устойчивости организма животного и от ряда других факторов. Так, например, при очень маленькой дозе (рис. 2) ослабление дыхательных движений может совершенно отсутствовать; в этом случае вслед за фазой первичного усиления дыхательные движения устанавливаются сразу же по окончании внутривенного введения раствора на несколько более высоком уровне, чем тот, на котором они держались до отравления. В ряде случаев усиление дыхательных движений может быть выражено в третьей фазе значительно более резко, чем в первой. Так, например, в одном случае при 4-минутном введении 0,02% раствора цианистого калия со скоростью 3,3 $см^3$ в 1 мин. легочная вентиляция сразу же возросла с 0,63 до 1,15 л в 1 мин., а через 6 мин. после прекращения инъекции она достигла 1,45 л в 1 мин. В опыте на другой кошке соответственные величины вентиляции до и после введения такого же раствора KCN со скоростью 1,5 $см^3$ в 1 мин. в течение 7 мин. были 0,41, 0,65 и 1,06 л в 1 мин., а частота дыхания—7,5, 8,9 и 11—(см. также рис. 7).

В целях сравнительной оценки действия двух физиологических раздражителей дыхательного центра, а именно накопления углекислоты и недостатка кислорода, приводятся рис. 3 и 4. Когда содержание углекислоты во вдыхаемом воздухе достигло 6,96%, быстро наступило увеличение глубины дыханий, частота дыханий также возросла; исходная величина легочной вентиляции равнялась 0,79 л, а частота дыханий была равна 12,9 в 1 мин.; соответственные максимальные величины были 1,75 и 15,9 л в 1 мин. В этом опыте были отмечены повторные приступы затрудненных вдохов; необходимо, однако, указать, что у этой кошки они имели место и до изменения состава газовой смеси. В общем можно сказать, что появление приступов затрудненного дыхания при вдыхании воздуха с повышенным содержанием углекислоты наблюдается далеко не во всех случаях. Как видно из приведенной кривой, увеличение глубины дыхания обусловлено не только усилением вдыханий, а является также результатом того обстоятельства, что выдыхания становятся более полными.

Возбуждающее действие недостатка кислорода проявляется у некоторых подопытных животных относительно более значительным учащением дыхания, чем то, которое имеет место при накоплении углекислоты; у других же животных частота дыханий претерпевает под влиянием обоих этих факторов одинаковое изменение. Так, например, на кривой рис. 4, полученной от той же кошки, как и кривая на рис. 3, вентиляция и частота дыхания при вдыхании воздуха равнялись 0,72 и 13 л; при вдыха-

нии 5,06% кислорода с азотом эти цифры возросли до 1,61 и 16,5 л, через 10 мин. после возобновления вдыхания воздуха легочная вентиляция равнялась 0,75 л, а частота дыхания—13,1 в 1 мин., т. е. обе величины были несколько выше тех, которые имели место до недостатка кислорода. Обращает на себя внимание большое количество приступов затрудненных вздохов. В том случае, если накопление углекислоты и недостаток кислорода действуют одновременно, наблюдается суммация эффекта; это видно на рис. 5. Один недостаток кислорода может обусловить умеренное увеличение легочной вентиляции; если же процент содержания кислорода очень понижается, происходит быстрая смена усиления вентиляции ослаблением ее, что видно на рис. 6.

Не может подлежать ни малейшему сомнению, что те первые две фазы изменений дыхания, которые отмечаются при действии цианистых соединений, по всем своим основным чертам походят на те изменения, которые имеют место в случае недостатка кислорода. Можно отметить умеренное усиление легочной вентиляции, типичную периодичность появления приступов затрудненных вздохов и даже особое влияние цианистых соединений на частоту дыханий у тех подопытных животных, которые на недостаток кислорода реагируют увеличением частоты дыханий, а под влиянием накопления углекислоты почти не изменяют дыхательного ритма. С другой стороны, мы или совсем не обнаруживаем, или же видим лишь слабые изменения фазы выхода. Если действие цианистых соединений, о котором идет речь, действительно должно быть приписано недостатку кислорода, то мы должны ожидать, что каждый из этих факторов должен усиливать действие другого, что и было обнаружено Geppert в предварительных опытах. Правильность этого положения была доказана различными путями. Так, например, на рис. 7 показано действие внутривенного введения 0,02% раствора цианистого калия в течение 4 мин. у того же животного, у которого было испытано влияние недостатка кислорода (рис. 6).

На рис. 8 представлены данные опыта, когда было произведено такое же введение раствора цианистого калия (4 мин.), а по прошествии $1^1/_2$ мин. от начала введения был вызван недостаток кислорода, равный тому, который был достигнут во время опыта, представленного на рис. 6. Уже через 2 мин. от момента начала введения раствора цианистого калия наступило быстрое падение кривой, так что через 1 мин. после начала вдыхания 5,35% кислорода снова был возобновлен доступ обычного воздуха. Из этого опыта видно, что влияние одновременного воздействия обоих факторов, т. е. отравления на фоне недостатка кислорода, было несравненно более сильным, чем действие каждого из них в отдельности; необходимо также отметить, что в период восстановления гипервентиляция достигла величины, равной 1,55 л в 1 мин. Подобные результаты были отмечены в весьма многочисленных опытах. Далее нами была испытана следующая установка замкнутой циркуляции воздуха:

Животное вдыхало воздух из спирометра, содержавшего натронную известь, и выдыхаемый воздух снова поступал в спирометр; таким образом происходило постепенное уменьшение процентного содержания кислорода; через различные промежутки времени определялись легочная вентиляция и содержание кислорода в альвеолярном воздухе; в начале опыта вентиляция была равна 0,42 л в 1 мин.; когда содержание кислорода в альвеолярном воздухе упало до 4,5%, легочная вентиляция достигла максимальной величины и равнялась 0,69 л в 1 мин. При падении содержания кислорода в альвеолярном воздухе до 3,5% наступило снижение легочной вентиляции до 0,49 л в 1 мин. Далее опыт был повторен, при этом в тот момент, когда содержание кислорода в альвеолярном воздухе достигло около 5%, было начато внутривенное введение 0,02% раствора цианистого калия со

скоростью 1,5 см³ в 1 мин., которое продолжалось 1 мин. 50 сек. Как было ранее установлено, этот раствор, будучи применен один, оказывал только возбуждающее действие; в этих же условиях при содержании кислорода в альвеолярном воздухе в количестве 4,6% последовало быстрое падение легочной вентиляции.

Полученные нами данные находятся в полном согласии с представлением о том, что действие цианистых соединений на дыхание совпадает с тем действием, которое оказывает недостаток кислорода; имеется, однако, некоторое расхождение между действием этих факторов. Максимальные величины легочной вентиляции и числа дыханий, наблюдаемые как непосредственный результат введения цианистого калия, как правило, немного (около 15%) превосходят те цифры, которые получаются при недостатке кислорода. Таким образом, приходится сделать допущение, что известная часть того эффекта, который наблюдается при введении цианистых соединений, не является прямым следствием недостатка кислорода.

Если мы обратим внимание на третью фазу действия цианистых соединений, то мы можем отметить, что она по характеру своему несколько отличается от действия недостатка кислорода. Хотя легочная вентиляция может быть в значительной степени увеличена (она может значительно превосходить тот максимум, который достигается при недостатке кислорода), частота дыханий оказывается весьма мало измененной; необходимо также отметить, что приступы затрудненных вздохов, как правило, отсутствуют. В общем вид этой части кривой имеет большее сходство с кривыми, получаемыми в результате перенакопления углекислоты. То обстоятельство, что третья фаза действия цианистых соединений не является прямым следствием недостатка кислорода, получает известное подтверждение на основании наблюдения, что в этих условиях вдыхание газовой смеси с низким содержанием кислорода не влечет за собою более быстрого понижения вентиляции, чем это имеет место при воздействии одного этого фактора (ср. рис. 8).

На основании только что разобранного фактического материала нам нажется весьма вероятным, что третья фаза действия цианистых соединений на дыхание является следствием усиленного образования кислых продуктов. Опытами Gesell и его сотрудников (1930) установлено, что при внутривенном введении цианистых соединений происходит быстрое увеличение содержания в крови молочной кислоты; подобные изменения имеют место также и при недостатке кислорода, однако они не достигают той степени, как при введении цианидов. Этот факт может до известной степени объяснить увеличение легочной вентиляции в стадии восстановления после недостатка кислорода, а также и то, почему это явление гораздо более резко выражено после отравления цианистыми соединениями. Факт образования кислых продуктов во время самого введения цианистого калия может дать вполне удовлетворительное объяснение упомянутому выше явлению, что та первая фаза возбуждения дыхательной деятельности, которая наблюдается при введении цианистого калия, бывает обычно несколько сильнее выражена, чем при одном лишь недостатке кислорода. На этом основании мы вправе допустить, что действие цианистого калия определяется недостатком кислорода и некоторым увеличением образования кислот.

В случае денервации обоих каротидных синусов недостаток кислорода не оказывает возбуждающего действия на дыхание; введение же цианистых соединений влечет за собой усиление дыхания; однако действие цианистого калия оказывается в этих условиях значительно более слабым, как видно на рис. 9. Действие цианистого калия оказывается измененным также и в других отношениях; усиление дыхания и подъем кривой до максимального уровня происходит не внезапно, а весьма медленно в отдельных случаях

может наблюдаться продолжительный и непрерывный подъем, не прекращающийся по окончании введения цианистого калия; приступы затрудненных вздохов могут иметь место, но они наблюдаются крайне редко. Все эти явления находятся в полном согласии с тем объяснением действия цианистого калия, которое было разобрано выше; только один вопрос не может считаться окончательно разъясненным, а именно о той доле участия в возбуждающем действии цианистых соединений, которую надо приписать образованию кислых продуктов.

Резюме

Действие цианистых соединений на дыхание определяется комбинированным влиянием недостатка кислорода и образования кислых продуктов. Непосредственное возбуждающее действие цианистых соединений зависит главным образом от недостатка кислорода, влияние которого претерпевает некоторые изменения в результате участия второго фактора. Во время периода восстановления может наблюдаться очень сильное возбуждение дыхательного центра, являющееся результатом увеличения концентрации водородных ионов. После денервации каротидных синусов сохраняется только та часть действия цианистых соединений, которая является результатом накопления кислых продуктов.

АНТАГОНИСТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ АНДРОСТЕРОНА НА ГИПЕРТИРЕОИДНУЮ ЛИНЬКУ У КУР

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

Из Биологического музея им. К. В. Тимирязева
(зав.—акад. Б. М. Завадовский)

Поступила в редакцию 5.III.1937 г.

На основании многолетних исследований влияния щитовидной железы и ее гормона—тироксина—на процессы роста и пигментацию пера у кур Б. М. Завадовским были сделаны в свое время выводы о сложных взаимодействиях, которыми связаны явления морфогенетики пера с действием, с одной стороны, тиреоидного гормона, а с другой—половых гормонов. В частности, в отношении явлений линьки и силы удерживаемости пера у кур было установлено, что наличие функционирующих мужских половых желез значительно тормозит явления гипертиреоидной линьки, в то время как нормальные курочки и кастрированные петухи реагируют на введение щитовидной железы одинаково бурной линькой. Тот факт, что присутствие яичников у кур не обнаруживает разницы между реакцией последних и реакцией кастратов, позволил сделать и дальнейшие выводы, что действие гормонов яичника в отличие от гормонов семенников не скрещивается с действием тиреоидного гормона на реакциях линьки, хотя женские половые гормоны имеют вместе с тиреоидным гормоном весьма тесное отношение к процессам пигментообразования в пере.

Эти выводы были экспериментально подтверждены специальными опытами, в которых были испытаны концентраты женского и мужского половых гормонов, полученных из мочи. В частности, Милецкая и Лапинер показали, что инъекция концентратов мужского полового гормона, полученного из мужской мочи, при одновременной даче щитовидной железы или тироксина значительно ослабляет силу экспериментальной линьки у кастрированных петухов. В результате каплуны, получавшие ежедневно по 8 мышиных единиц мужского полового гормона, линяли так же слабо, как и нормальные петухи, в то время как контрольные кастраты, получавшие одну лишь щитовидную железу, показали высшую степень линьки, доходящей до полного оголения.

К сожалению, эти опыты, осуществленные в нашей лаборатории в 1931—1932 гг., не могли быть нами продолжены ввиду невозможности получения в достаточных количествах мужского полового гормона.

Эти возможности вновь открываются перед нами в связи с разработкой методов синтетического получения мужских половых гормонов, выполненных сперва Rujička u. Butenandt и повторенных в настоящее время проф. И. А. Ремезовым в СССР. Имея от последнего препараты синтетически полученных им андростерона и тестостерона, мы считали необходимым изучить не только специфичность их действия с помощью

классической пробы—роста гребешка у кастрированных петухов, но и другие стороны их физиологического влияния на организм животного и их взаимодействие с другими гормонами.

Очередной задачей в общем плане наших работ мы считали выяснение влияния более изученного препарата мужского полового гормона—андростерона—на гипертиреоидную линьку у нормальных курочек. В самом деле, если верна наша схема, согласно которой мужской половой гормон оказывает тормозящее влияние на степень линьки, экспериментально получаемой при даче щитовидной железы, а присутствие нормального яичника ничем не отражается на силе этой реакции, то следовало ожидать, что дача препаратов мужского полового гормона нормальной курочке должна затормозить гипертиреоидную линьку независимо от присутствия или отсутствия женской половой железы и ее гормонов. В пользу этого предположения говорит также установленный рядом авторов (M. June, Gustavsow, Gallagher) и подтвержденный нами факт, что одновременная инъекция мужского и женского половых гормонов курам не препятствует проявлению специфических морфогенетических реакций, свойственных каждому из этих гормонов в отдельности (в частности, рост гребешка и сережек под влиянием мужского полового гормона и формирование женского пера под влиянием женского полового гормона).

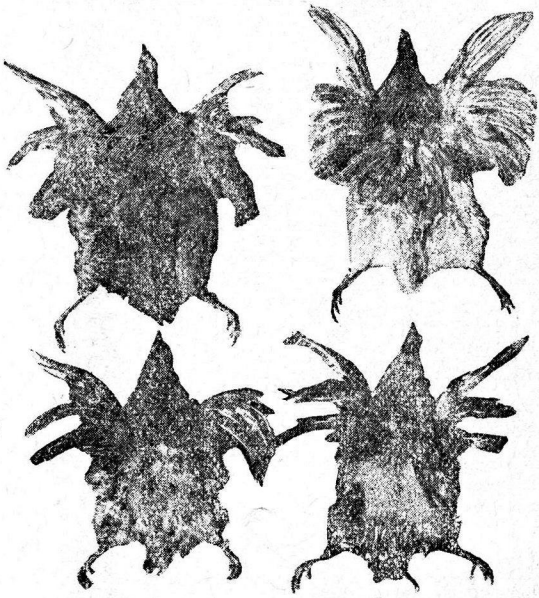


Рис. 1. Шкурки курочек, подвергнутых кормлению только щитовидной железой.
Вверху слева—№ 3540. Вверху справа—№ 3539. Внизу слева—№ 3541. Внизу справа—№ 3516.

Для этого опыта нами были использованы 22 беспородные курочки, полученные с московской птицебойни:

Четыре из них получали ежедневно по 0,8 мг андростерона в растворе подсолнечного масла (что соответствует четырем-шести петушиным единицам), пять курочек получали по 0,4 мг того же препарата и пять курочек получали по 0,2 мг андростерона; остальные восемь курочек были использованы для контроля, причем шесть из них наравне с 14 курочками, получавшими андростерон, получали только щитовидную железу, а две—оставлены для «чистого» контроля до момента аутопсии.

Инъекции андростерона были начаты 29/I 1936 г. 31/I все курочки, получавшие андростерон, и шесть контрольных курочек получили по 15 г сушеной щитовидной железы (железа в порошке получена с Эндокринной фабрики Наркомздрава). Однако, как оказалось, данный препарат был неактивен, и в результате ни одна из птиц, в том числе и куры, подвергнутые кормлению только щитовидной железой, не обнаружили никаких признаков линьки.

Кормление было повторено, причем на этот раз курочкам скармливалась щитовидная железа в свежем сыром виде, только что полученная с московских боен. Каждая курочка получила по 25 г свежей щитовидной железы. Что касается андростерона, то инъекции его не прекращались, и, таким образом, организм курочек насыщался андростероном вместо первоначально намеченных двух дней до кормления щитовидной железой в течение 14 дней. Исключение составляет курочка № 3517 в группе, получавшей 0,2 мг андростерона, которая была взята для опыта только 11/II взамен погибшей от случайной причины.

Инъекции андростерона продолжались вплоть до 19/II, т. е. до девятого дня после дачи щитовидной железы.

Результаты опыта приведены в табл. 1.

Андростерон+щитовидная железа. Нормальные

№ по порядку	Номера курочек	Щитовидная железа: доза в г	Щитовидная железа: дата	Андростерон: доза в мг	Андростерон: начало инъекции	Андростерон: конец инъекции	Вес: начальный в г	Вес: конечный в г	Вес: изменения в весе в %	Индексы гребней: начальный	Индексы гребней: в день дачи щитовидной железы	Индексы гребней: изменение индекса в %	Индексы гребней: на 7-й день после дачи щитовидной железы	Индексы гребней: изменения в %	Индексы гребней: в момент прекращения инъекции	Индексы гребней: изменения индекса в %
1	3 521	25	11/II	0,8	29/I	19/II	2 300	2 050	—10	9,2	12,69	38	16,96	84	22,62	145
2	3 569	25	11/II	0,8	29/I	19/II	1 735	1 540	—11	10,0	19,22	92	22,75	56	28	180
3	3 568	25	11/II	0,8	29/I	19/II	1 520	1 350	—11	2,1	6,4	204	12,9	514	12,47	493
4	3 519	25	11/II	0,8	29/I	19/II	1 200	1 400	+16	6,0	8,0	33	11,70	95	12,96	116
5	3 522	25	11/II	0,4	29/I	19/II	1 998	2 050	+2	4,2	11,75	179	12,5	197	15	257
6	3 525	25	11/II	0,4	29/I	19/II	1 960	1 710	—12	9,0	14,56	61	23,12	158	25,84	164
7	3 520	25	11/II	0,4	29/I	19/II	1 540	1 380	—29	13,16	22,46	70	28	112	28	112
8	3 523	25	11/II	0,4	29/I	19/II	1 500	1 800	+20	5,12	13,5	163	21,66	323	23,6	360
9	3 513	25	11/II	0,4	29/I	19/II	1 200	1 070	—10	4,48	10,66	138	15	235	15	235
10	3 517	25	11/II	0,2	11/II	19/II	1 475	1 490	+1	8	8	—	10	25	12,9	61
11	3 524	25	11/II	0,2	29/II	19/II	1 410	1 510	+6	1,98	9,2	364	10,75	442	12,04	608
12	3 527	25	11/II	0,2	29/II	19/II	1 380	1 290	—6	8,2	12,5	52	14	70	15	82

Таблица 1

курочки. Январь—февраль 1936 г.

Линька			Результаты вскрытий	Последствия
на какой день наступает линька	сила линьки	на какой день максимум линька		
8-й	Слабая	8-й	Яичник мощно развит; 4 крупных желтка, наибольший 3,8 см диаметром. Яйцевод мощно развит. Большое количество мелких фолликулов	Забита 21/II
8-й	Средняя	5-й	Яичник мощно развит. Большое количество желтков диаметром 1,5 см. Яйцевод сильно развит	Забита 21/II
8-й	Слабая	8-й	Вскрытия не было	Гребень падает и бледнеет (25—29/II)
7-й	Слабая	7-й	Вскрытия не было	То же
8-й	Выше средней	8—9-й	Яичник сильно развит; 4 крупных желтка диаметром 2,2 см. 1 желток деформирован. Яйцевод мощно развит	Забита 21/II
8-й	Средняя	8-й	Яичник слабо развит в виде мелкозернистой массы. Яйцевод слабо развит. Патологических явлений нет	Забита 21/II. Гребень бледен, упал, на месте выпавшего пера пробиваются побелевшие перья (25—29/II)
8-й	Средняя	8-й	Вскрытия не было	
—	Линьки нет	—	Яичник мощно развит; 4 крупных желтка, наибольший 3,2 см диаметром. Яйцевод мощно развит	Забита 21/II
7-й	Очень слабая	7—8-й	Вскрытия не было	Гребень упал, бледен (25—29/II)
—	Линьки нет	—	Вскрытия не было	Гребень упал, побледнел (25—29/II)
7-й	Очень слабая	7-й	Вскрытия не было	Гребень упал, бледен, на выщипанном месте инъекции прорастает белое перо (под крылом) (25—29/II)
7-й	Средняя	7-й	Яичник незначительно активизирован, 2 крупных фолликула диаметром 1,4 см. Яйцевод слабо развит	Забита 21/II

№ по порядку	Номера курочек	Щитовидная железа		Андростерон			Вес			Индексы гребней						
		доза в г	дата	доза в мг	начало инъекции	конец инъекции	начальный в г	конечный в г	изменения в весе в %	начальный	в день дачи щитовидной железы	изменение индекса в %	на 7-й день после дачи щитовидной железы	изменения в %	в момент прекращения инъекции	изменения индекса в %
13	3 542	25	11/II	0,2	29/II	19/II	1 350	1 690	+25	6,4	10,34	61	14,1	120	15,9	+148
14	3 543	25	11/II	0,2	29/II	12/II	1 295	930	—28	4,71	6,84	45	—	—	—	—
15	3 532	25	11/II	Контроль			2 200	1 960	—10	11,5	—	—	15	30	17,49	+52
16	3 538	25	11/II	Контроль			2 060	1 540	—25	9,2	8,8	4	8,8	—4	7,2	—21
17	3 540	25	11/II	Контроль			1 700	1 710	0	5,32	8,6	61	8,6	61	8,4	+58
18	3 516	25	11/II	Контроль			1 780	1 780	0	12,42	10,6	—14	10,6	—14	11,4	—8
19	3 539	25	11/II	Контроль			1 850	1 830	—1	9,87	6,24	—36	6,24	—36	8,84	—10
20	3 541	25	11/II	Контроль			1 485	1 360	—7	5,25	6,84	30	7,6	44	8,0	+52
21	3 562	Контроль					1 400	1 035	—26	26,60	—	—	21,0	—20	22,4	—12
22	3 514	Контроль					1 600	1 510	—5	11	—	—	11	0	11	0

Таблица 1 (продолжение)

Линька			Результаты вскрытий	Последствия
на какой день наступала линька	сила линьки	на какой день максимум линька		
7-й	Слабая	7—8-й	Яичник средне развит; 5 желтков, диаметром больше — 2 см. Несколько деформированных фолликулов	
—	—	—	Яйцевод слабо развит. 13/I найдена мертвой. Вскрыта. Яичник пассивен, мелкозернист, бледен. Яйцевод слабо развит (11/II вечером заболела)	
8-й	Сильная	9-й	Яичник мощно развит, 6 крупных желтков, наибольший диаметром 3 см, в клоаке оформленное яйцо, но без скорлупы. Яйцевод сильно развит	Забита 21/II
6-й	Бурная	8-й	Вскрытия не было	Перо прорастает побелевшее, гребень увеличивается в размерах. 25—29/II снесла яйцо
7-й	Слабая	7-й	Яичник мощно развит; 3 крупных желтка диаметром 3,1 см, в яйцеводе яйцо без скорлупы. Яйцевод мощно развит	Забита 21/II
6-й	Бурная	9-й	Яичник резко редуцирован. Большое количество белых фолликулов, не превышающих 0,5 см в диаметре. Яйцевод пассивен	Забита 21/II
6-й	Сильная	9-й	Яичник и яйцевод мощно развиты, желтки диаметром 3 см, несколько деформированных желтков	Забита 21/II
8-й	Бурная	8-й	Вскрытия не было	Прорастает побелевшее перо, гребень ярок, увеличился в размерах, снесла 2 яйца (25—29/II)
—	—	—	15/II заболела. Вскрытия не было	Поправилась, гребень яркий, увеличивается в размере. Снесла 2 яйца (25—29/II)
—	—	—	19/II снеслась. 21/II вскрыта. Мощное развитие половой системы	21/II забита

Как показывает таблица, из шести курочек, получавших только щитовидную железу, три дали бурную линьку, закончившуюся полным оголением всего тела птицы, две дали сильную линьку и лишь одна курица дала слабую линьку, что вполне соответствует закономерности индивидуальных вариаций, уже ранее установленных первым из нас. Замечательно, что ни одна из курочек, получавших андростерон, в том числе и те, которые получали наименьшие дозы—по 0,2 мг, не дали силы линьки, которая в нашей условной шкале получила бы отметку сильной или бурной. В большинстве случаев мы имели слабую или среднюю линьку, лишь в одном случае—выше средней и в двух случаях линька совершенно отсутствовала.

Если судить по степени линьки, то можно было бы заключить, что увеличение дозы андростерона не оказывает пропорционально более сильного действия (тормозящего) на линьку и что уже дача 0,2 мг еже-

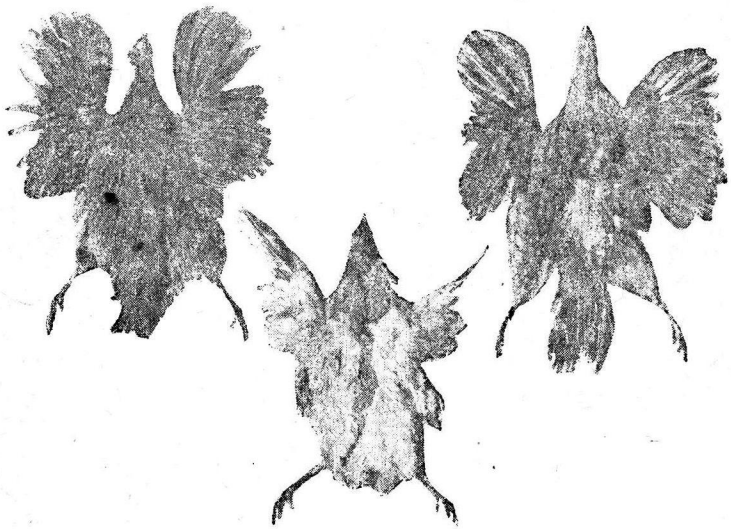


Рис. 2. Шкурки курочек, получавших щитовидную железу + 0,4 мг андростерона. Вверху слева—№ 3523. В центре—№ 3522. Справа—№ 3525.

дневно дает необходимую силу торможения реакции линьки. Однако роль дозы с несомненностью сказывается при рассмотрении в таблице графы, отмечающей день наступления линьки. Здесь мы отчетливо видим, что, в то время как у большинства контрольных кур, получавших только щитовидную железу, выпадение перьев началось уже на шестой день, в случае дачи 0,2 мг андростерона начало выпадения перьев отмечалось лишь на седьмой день, а при более высоких дозах—0,4 и 0,8 мг—линька начинается лишь на восьмой день.

Таким образом, эта серия наших опытов вновь ясно подтверждает роль мужского полового гормона как фактора, укрепляющего удерживаемость пера и противодействующего в этом отношении действию тиреоидного гормона, причем, как можно видеть из наших опытов, эта роль мужского полового гормона вполне проявляет себя не только на кастрированных петухах, но и на нормальных половозрелых курочках, т. е. независимо от полной активности собственных яичников.

Этот опыт представляет также тот дополнительный интерес, что если в наших предыдущих экспериментальных работах мы смогли перейти от обобщенной формулы «тормозящего влияния семенников» к чистым концентратам мужского полового гормона, то в данный момент мы оказы-

ваемся в состоянии идентифицировать это тормозящее влияние семенника с действием химически чистого синтетически полученного кристаллического андростерона.

Одновременно с регистрацией степени линьки в данном опыте мы производили ежедневные измерения длины и высоты гребешков у наших подопытных кур. Результаты этих измерений позволяют сделать ряд весьма интересных выводов. Прежде всего если взять отрезок времени от первой инъекции—29/I—и до дачи щитовидной железы—11/II (первую дачу щитовидной железы ввиду неактивности препарата можно не принимать во внимание), то мы видим весьма значительную степень реактивности гребешка курочки в ответ на введение андростерона. Эта степень реакции не подтверждает пессимистического вывода английских авторов

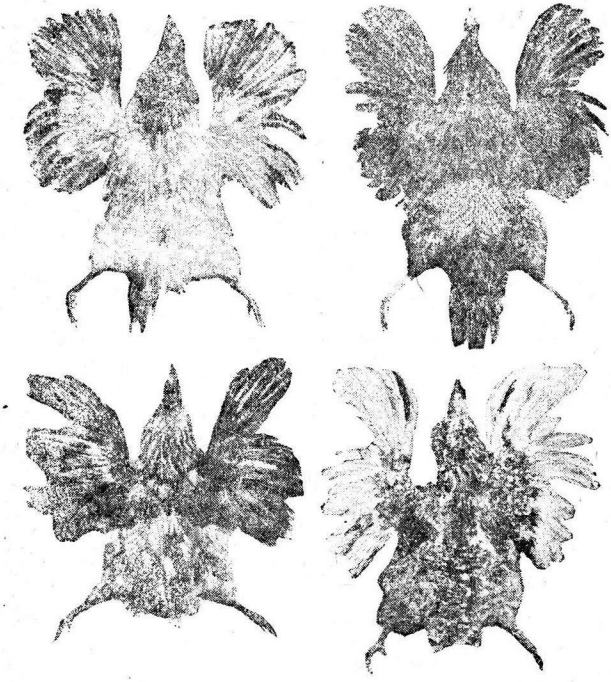


Рис 3. Вверху две курочки №№ 3569 (слева) и 3521 (справа), получавшие щитовидную железу+0,8 мг андростерона. Внизу курочки №№ 3527, 3542, получавшие щитовидную железу + 0,2 мг андростерона.

Callow a. Parkes, пришедших к нему на основании опыта на двух курочках, о непригодности гребешка курочек в качестве теста для биологических проб на мужские половые гормоны и, наоборот, подтверждает наш противоположный вывод, сделанный в специальной работе.

Чрезвычайно интересно отметить, что в отличие от вывода, сделанного нами на кастрированных петушках, которые на каждую данную небольшую дозу андростерона отвечали ростом гребешка лишь в первые дни, вслед за чем размеры гребешка останавливались на достигнутом определенном уровне и рост их прекращался, если мы не прибегали к увеличению доз, в данном случае при не меняющихся в каждой опытной группе дозах андростерона рост гребешков продолжался вплоть до прекращения инъекций андростерона, т. е. в течение 20 дней, достигнув в большинстве случаев прироста индекса свыше 100% к первоначальной величине, а в некоторых случаях 500 и даже 600%.

Этот факт следует сопоставить с указанием школы Laqueur, что дача щитовидной железы усиливает реакцию гребешков у кастратов в зимний период на введение мужского полового гормона.

Наконец, в полном согласии с аналогичными опытами Милецкой и Лапинера на петушках-кастратах мы устанавливаем, что дача щитовидной железы во всяком случае не оказывает никакого отрицательного влияния на проявления действия андростерона на рост гребешков. Этот факт полностью подтверждает многократно высказывавшуюся первым из нас мысль о необоснованности попыток создавать обобщенные, универсальные схемы взаимодействия желез внутренней секреции и гормонов их, а также других каких-либо органов и тканей между собой. Как мы видим в данном опыте, тиреоидный гормон и андростерон обнаруживают не подлежащий сомнению антагонизм по отношению к реакции удерживаемости пера. Это не мешает, однако, тому, что их действие совершенно не скрещивается аналогичным образом между собой по отношению к процессам роста гребешка.

Вскрытие большинства подопытных кур наряду с контрольной курицей, которая совершенно не подвергалась ни даче щитовидной железы, ни инъекциям андростерона, не позволило обнаружить какой-либо разницы между ними.

Резюме

1. Инъекция андростерона в дозах 0,2—0,8 мг ежедневно нормальным курочкам одновременно с дачей щитовидной железы тормозит реакцию гипертиреоидной линьки у кур. Сила линьки у таких кур по своей незначительности аналогична незначительности реакции у нормальных петухов.

2. Таким образом, опыт с химически идентифицированным препаратом мужского полового гормона подтверждает тезис об антагонистических взаимоотношениях, существующих между тиреоидным и мужским половым гормоном по отношению к явлениям удерживаемости пера в экспериментальной линьке.

3. В то же время введение тиреоидного гормона не препятствует проявлению действия андростерона на рост гребешков у нормальных кур.

4. Сопоставление этих двух реакций линьки, с одной стороны, и реакции роста гребешка—с другой, указывает на необоснованность попыток создания универсализированных схем взаимоотношения желез внутренней секреции и их гормонов между собой и подтверждает многократно формулированную первым из авторов мысль о необходимости в каждом конкретном случае экспериментально изучать существующие в природе взаимоотношения, при которых два фактора, проявляющие себя как антагонисты по отношению к одним функциям организма, могут оказаться индиферентными друг к другу или синергистами по отношению к другим функциям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Б. М. Завадовский, Вестник эндокринологии, *I*, вып. 2, 1935; Roux, Archiv für Entwicklungsmechanik, *107*, H. 2, 1926; Endokrinologie, *10*, H. ½, 1932, (с сотрудн.); Проблемы зоотехнической и экспериментальной эндокринологии, *I*, 1934.—2. С. А. Милецкая и М. Н. Лапинер, Проблема зоотехнической и экспериментальной эндокринологии, *I*, 1934.—3. Freud, De Jong und Laqueur, Pflüg. Arch., *225*, 1930.—4. Callow and Parkes, Biochem. Journ., *XXIX*, № 6, 1935.

THE ANTAGONISTIC EFFECT OF ANDROSTERONE ON HYPERTHYROID MOULT IN CHICKS

B. M. Zawadowsky and *E. G. Nesmeyanova-Zawadowskaya*

Timiryazev-Museum of Biology (Head—Prof. B. M. Zawadowsky)

1. When androsterone (0,2—0,8 mg per day) is injected into normal young hens along with the ingestion of thyroid substance, the reaction of hyperthyroid moulting is inhibited. The moult of such hens is similar to the weak response, characteristic of normal cocks.

2. Experiments with the chemically identified male sexual hormone lend support to the view that there are antagonistic interrelations between male sexual hormone and thyroid hormone with regard to the phenomenon of experimental moult.

3. The ingestion of thyroid hormone does not, however, hinder the effect of androsterone upon the growth of the comb in normal hens.

4. The comparison of the above two reactions—moult and comb growth—gives evidence of the fallacy of attempts to put forward universalized schemes of the mutual interrelations of the organs of incretion and their hormones. The opinion, repeatedly emitted by the senior author, is confirmed, that in every single case the natural interrelation should be studied experimentally, considering that two factors behaving like antagonists with regard to one function of the organism may prove to be mutually indifferent agents or synergists with regard to other functions.

ОБ ОСОБОМ ВИДЕ РАСТОРМАЖИВАНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГУ

А. Г. Иванов-Смоленский

Из отдела возрастной физиологии и патофизиологии высшей нервной деятельности человека ВИЭМ (Москва) и психиатрической клиники при физиологическом отделе им. акад. И. П. Павлова Ленинградского филиала ВИЭМ.

[Поступила в редакцию 20/VII 1936 г.]

J. F. Fulton считает, что концепция «освобождения функции» (the conception of release of function), состоящая в том, что при понижении контроля «высших центров» обнаруживается деятельность «низших центров», берет свое начало еще в работах Ch. Bell.

Едва ли будет преувеличением сказать, что огромное большинство экспериментальных работ, посвященных изучению функций мозгового ствола, начиная с классических исследований Sherrington (1896 г.), неизменно прибегает к этой концепции. Напомним хотя бы работы Magnus, Rademacker и Dusser de Barrene.

Широкое применение принцип «освобождения функции» нашел также и в невропатологии, где впервые он был разработан H. Jackson, а дальнейшее развитие получил главным образом в клинических исследованиях Edinger, Monakow, Head и у нас в Союзе—М. И. Аствацатурова.

В последнее время чаще всего к этому принципу обращаются при изучении симптоматики органических поражений, локализованных на различных уровнях мозгового ствола (O. Vogt, O. Förster, A. Jacob, M. Minkowski, K. Kleist и мн. др.), причем целый ряд экстрапирамидных симптомов объясняется как результат растормаживания в норме подавленной деятельности низших стволовых центров при поражении высших отделов головного мозга.

H. Head, роль которого в разработке принципа «освобождения функций» особенно значительна, считает, что это явление в одних случаях возникает как результат сильного стимула, вызывающего как бы прорыв «низших функций через высший контроль», в других же представляет собой следствие разрушительного поражения высших центров.

Именно с этой последней формой патологического растормаживания функций чаще всего и приходится встречаться в невропатологической клинике. Так, еще H. Jackson явления спастической гемиплегии рассматривал как выключение «произвольной деятельности» (negative condition) с освобождением тонических функций «низших центров» (positive signs).

Следуя тому же принципу, М. И. Аствацатуров в рефлексе Бабинского видел обнаружение древней, архаической, формы подошвенного рефлекса (присущей обезьянам и детям в течение первых двух лет жизни) при нарушении каким-либо органическим процессом рефлекторной дуги, обычно свойственного человеку и филогенетически более молодого подошвенного рефлекса.

Нельзя при этом не обратить внимания на то, что в то время как у H. Jackson данное явление рассматривается главным образом в плане патофизиологическом, как нарушение правильного взаимодействия различных нервных центров, М. И. Аствацатуров акцентирует патобиологическое значение факта, указывая на возвращение нервной деятельности к более ранним и примитивным ступеням биогенетического развития.

В течение последних лет при экспериментальном исследовании высшей нервной деятельности человека с явлениями «освобождения» или, правильнее, растормаживания функций нам пришлось неоднократно встречаться как при патологических условиях—у пациентов психиатрической

клиники, так и в процессе физиологического эксперимента при изучении корковой динамики здорового ребенка.

На некоторых из этих фактов мы и хотели бы остановиться в данной работе, прежде всего напомнив о том, что впервые явления растормаживания в высших отделах нервной системы были экспериментально изучены и описаны в школе покойного акад. И. П. Павлова.

Остановимся сперва на экспериментально-клинических данных.

Как показали опыты И. О. Нарбутовича, у целого ряда больных, страдающих кататонической формой шизофрении, на фоне общего патологического торможения «произвольной деятельности» и речи, распространяющегося также на безусловные реакции (ориентировочные, оборонительные и др.), удается отметить появление примитивных рудиментарных безусловных рефлексов: сосательного—при механическом раздражении губ—и хватательного—при механическом раздражении ладони, исчезавших, однако, при выздоравливании больного или хотя бы при переходе его из состояния кататонического торможения в другую клиническую картину.

Иными словами, в этих случаях, наряду с патологическим торможением, охватывающим корковую деятельность и распространяющимся также на ряд подкорковых функций, наблюдалось растормаживание рудиментарных, примитивных подкорковых безусловных реакций, в норме свойственных лишь раннему детскому возрасту. Вместе с тем, когда при изменении клинического состояния больного диффузное патологическое торможение рассеивалось, временно растороженные рудиментарные функции, наоборот, возвращались к обычному для них тормозному состоянию.

Исследуя корковую и подкорковую деятельность детей-эпилептиков непосредственно после судорожного припадка, М. И. Середина обнаружила, что в большинстве случаев на фоне глубокого торможения кортикальной деятельности, а также и безусловных реакций (вплоть до полного исчезновения защитной болевой реакции), наблюдается кратковременное—в течение 3—10 мин.—появление рефлекса Бабинского, исчезавшего вместе с рассеиванием патологического послеприпадочного торможения.

Появление различных патологических рефлексов, в том числе и Бабинского, после эпилептического припадка было описано многократно. Обычно в этих случаях речь шла о патологических рефлексах, наблюдавшихся в течение многих часов или даже дней после судорожного приступа и объяснявшихся как симптомы органических повреждений вследствие кровоизлияний, происходивших в мозговой ткани во время судорог.

В наших случаях обращает на себя внимание необычайная летучесть, кратковременность этого феномена, что заставляет здесь отбросить мысль об органическом происхождении его и рассматривать данное явление как временное растормаживание архаического примитивного рефлекса, вызванное патологическим торможением вышележащих отделов центральной нервной системы.

В опытах Нарбутовича и Серединой имеется целый ряд сходных моментов:

а) при патологическом торможении коры, распространяющемся и на мозговой ствол, происходит растормаживание глубоких подкорковых функций;

б) растормаживаются примитивные архаические формы безусловных реакций;

в) явления растормаживания носят временный характер и исчезают вместе с рассеиванием патологического торможения.

Последнее обстоятельство свидетельствует о том, что «освобождение функций» имеет место не только при органических поражениях, не только

при разрывах рефлекторных дуг, но может быть обусловлено и патофизиологическим путем, являясь выражением лишь временных нейродинамических сдвигов, нося чисто функциональный характер.

Торможение более поздних в биогенетическом отношении безусловных реакций (например, нормального подошвенного рефлекса) по закону положительной индукции растормаживает более ранние, архаические их формы (например, рефлекс Бабинского).

При восстановлении нормальных условий приведенный в действие безусловный рефлекс отрицательно индуцирует примитивную реакцию.

В несколько иных условиях, чем описанные нами до сих пор, с явлениями растормаживания примитивных функций встретились В. К. Фадеева и Н. Н. Трауготт.

Выработав и упрочив у детей 8—9-летнего возраста пищевую двигательную условную реакцию в виде нажимания на резиновый баллон, при помощи которого открывался прибор пищевого подкрепления и ребенок получал конфету в ответ на электрозвонок, Фадеева и Трауготт приступали к длительному хроническому угашению выработанной и укрепленной условной связи. Когда угасательное торможение достигало значительной глубины, у некоторых испытуемых можно было наблюдать оживление примитивной пищевой реакции, свойственной раннему детскому возрасту, в виде усиленного сосания собственного пальца.

Таким образом, вместе с глубоким торможением двигательной пищевой условной реакции верхней конечности имело место растормаживание сосательного рефлекса, ранее никогда при экспериментальных условиях не наблюдавшееся. При дальнейшем восстановлении угашенной условной реакции сосательный рефлекс снова исчезал.

В отличие от предшествующих, только что описанных нами случаев, где на фоне торможения одних безусловных реакций происходило растормаживание других более ранних и примитивных форм безусловно рефлекторной деятельности, в данном случае дело происходит несколько иначе. Торможение здесь развивается экспериментальным путем—при угашении ранее выработанной условной связи—и, следовательно, возникает и протекает в мозговой коре, растормаживая отсюда примитивную реакцию, близкую к безусловной или даже безусловную. При первом предположении в коре же происходит и растормаживание (через положительную индукцию), при втором—угасательное торможение опускается на подкорковые области, и явления растормаживания происходят в мозговом стволе.

Естественно возникает вопрос, возможна ли подобная подстановка, замещение, субституция более поздних в функционально-генетическом отношении двигательных реакций более ранними исключительно в мозговой коре.

Другими словами, можно ли получить при торможении условных связей, приобретенных в онтогенезе позднее, растормаживание условных связей, приобретенных ранее.

На этот вопрос отвечают экспериментальные факты, полученные в нашей лаборатории И. Б. Познанской и Л. С. Блох[1].

И. Б. Познанская, выработав у ребенка 8 лет двигательную условную реакцию в виде нажима на резиновый баллон на какой-либо звуковой или зрительный сигнал, приступала к длительному хроническому угашению этой реакции. Прочно угасив данную условную связь, она начинала затем вырабатывать на тот же самый раздражитель новую условную реакцию в форме дерганья ремешка, соединенного с регистрирующим прибором.

[1] Обе работы проведены с помощью методики речевого подкрепления.

Когда новая условная реакция достигала приблизительно той же прочности, что и ранее образованная, а затем угашенная условная связь, И. Б. Познанская начинала новую угашать, и здесь на фоне постепенно углубляющегося угасательного торможения в ответ на условный сигнал неожиданно появлялась первая, старая условная реакция.

Таким образом, выработав последовательно на один и тот же раздражитель две различные в эффекторном отношении двигательные условные реакции, при угашении второй из них можно было наблюдать растормаживание первой—ранее образованной и затем угашенной. Торможение позднее приобретенной условной связи «освобождало», растормаживало, очевидно, по механизму положительной индукции, ранее замкнутую на тот же раздражитель условную связь.

Нетрудно заметить, что растормаживание здесь, как и в предыдущих случаях, идет функционально-генетическим путем, носит как бы хроногенный характер: торможение более молодой в онтогенетическом отношении, позднейшей по времени условной связи растормаживает старую, по времени более раннюю связь.

Из 10 испытуемых И. Б. Познанская наблюдала подобное хроногенное растормаживание у 5 человек. У каждого из испытуемых это явление можно было наблюдать на индивидуально различной глубине угасательного торможения.

У одних optimum для появления данного феномена соответствовал относительно небольшой глубине угашения, у других для его возникновения требовалась довольно значительная глубина тормозного процесса. Играла также роль и степень прочности угашаемых условных связей.

Протокол одного из таких экспериментов приведен в табл. 1.

Таблица 1

Испытуемая С. М. 7 ноября 1934 г.

№ применения сигнала без подкрепления (угашения его)	Наименование раздражителя	Латентный период угашаемой реакции в секундах	Величина угашаемой реакции	Появление старой реакции	Примечание
75	Свисток	0,8	35	—	—
76	»	0,8	30	—	Опустила голову
79	»	1,4	10	—	Вертится
80	»	—	0	—	—
81	»	—	0	—	Взяла в руки баллон
82	»	—	0	—	—
83	»	—	0	10	Нажала на баллон
84	»	—	0	19	То же

У целого ряда своих испытуемых И. Б. Познанская аналогичным образом на один и тот же сигнал последовательно образовывала две словесные условные реакции и затем, угашая вторую из них, получала первую—ранее выработанную и угашенную. Оказалось, таким образом, что принцип генетического замещения реакций, имеет место и в речевой деятельности,—и здесь можно наблюдать явления хроногенного растормаживания (см. табл. 2—из работы Познанской).

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что в опытах Познанской не имеет места замещение более сложной, высшей реакции реакцией

Таблица 2

Возвращение старой речевой реакции

Испытуемый Г. А. 13 ноября 1934 г.

№ применения угашения реакции «светит»	Наименование сигнала	Речевая реакция ребенка	Подкрепление (отрицательное)
5	Светящийся зеленый круг	«Светит»—говорит тихо	Не говори «светит»
6	То же	Молчит	
7	» »	»	
8	» »	«Зеленый»—говорит шопотом	
9	» »	Громче—«зеленый»	
10	» »	Молчит	
11	» »	Громко говорит «зеленый»	
12	» »	Громко говорит «зеленый»	

более простой, низшей, примитивной, но лишь позднее приобретенной реакции, в онтогенетическом отношении более ранней.

В несколько иной модификации та же экспериментальная задача была поставлена в опытах Л. С. Блох, проведенных на детях в возрасте 10—12 лет.

На один и тот же световой сигнал вырабатывались последовательно одна за другой две двигательные реакции: первая заключалась в том, что в ответ на условный сигнал испытуемый нажимал пальцами правой руки на резиновый баллон (соединенный с рефлексометром); вторая состояла в том, что в ответ на сигнал ребенок тянул книзу стремеобразную рукоятку, соединенную со шнурком, перекинутым через блок и ведущим к регистрирующему прибору.

После того как первая условная связь достигала достаточной прочности (10—15 сочетаний), через небольшой перерыв (5—10 мин.) экспериментатор приступал к выработке второй условной связи на тот же раздражитель.

Достигнув примерно той же прочности, что и в первом случае, он давал одновременно с условным сигналом, несколько, впрочем, его опережая, сильный и резкий электрозвонок.

На основании всего прежнего экспериментального опыта наиболее естественным при этих условиях было бы появление внешнего торможения в обычной его форме—в виде замедления условной реакции и уменьшения или даже падения до нуля ее величины.

Однако на самом деле у целого ряда испытуемых в этих условиях был получен совершенно иной эффект: с обычным или несколько увеличенным скрытым периодом в ответ на условный сигнал, данный одновременно с сильным экстрараздражителем (звонком), появлялась не вторая условная реакция, как можно было ожидать, а первая—ранее выработанная.

Протоколы двух таких опытов представлены в табл. 3 и 4.

Задерживая вторую, более позднюю в онтогенетическом отношении условную связь, внешнее торможение растормаживало первую, ранее приобретенную условную реакцию.

Подобно тому как это наблюдалось при хроническом растормаживании на фоне угасательного торможения, и здесь для различных испытуемых требовалось и индивидуально различное соотношение прочности условных связей, с одной стороны, и силы внешнего торможения,—с другой.

Опыты Л. С. Блох еще раз показывают, что феномен «освобождения функций», в основе которого, как мы видели, лежат явления растормажи-

Таблица 3

Испытуемый В. Л., 11 лет — 7 октября 1934 г.

№ по пор.	Наименование раздражителя	Пауза в секундах	Величина латентного периода в секунд.	1-я реакция		2-я реакция	
				условная	основная	условная	основная
1	Лиловый световой сигнал	—	—	—	45		
2	То же	—	—	—	45		
3	» »	—	—	—	40		
4	» »	10	0,6	42	—		
5	» »	15	0,4	40	—		
6	» »	20	0,4	42	—		
7	» »	15	0,6	44	—		
8	» »	20	0,4	42	—		
9	» »	15	0,6	45	—		
10	» »	20	0,4	40	—		
11	» »	15	0,6	44	—		
12	» »	20	0,4	48	—		
13	» »	15	0,6	44	—		
14	» »	10	0,4	40	—		
15	» »	15	0,6	42	—		
16	» »	10	0,4	42	—		
17	» »	15	0,4	46	—		
18	» »	20	0,6	50	—		
	Перерыв 5 мин.						
1	Лиловый световой сигнал	15	—	—	—	—	80
2	То же	10	—	—	—	—	72
3	» »	10	—	—	—	—	70
4	» »	15	0,8	—	—	74	
5	» »	20	0,6	—	—	76	
6	» »	15	0,8	—	—	75	
7	» »	20	0,6	—	—	70	
8	» »	15	0,7	—	—	74	
9	» »	20	0,6	—	—	75	
10	» »	15	0,6	—	—	72	
11	» »	20	0,6	—	—	75	
12	» »	10	0,8	—	—	70	
13	» »	15	0,8	—	—	67	
14	» »	10	0,6	—	—	70	
15	» »	15	0,6	—	—	75	
16	» »	20	0,8	—	—	76	
17	» »	10	0,6	—	—	75	
18	» »	15	0,6	—	—	70	
	Дается внешний тормоз—резкий звонок и на его фоне: Лиловый световой сигнал	2	0,6	56	—	—	

вания по механизму положительной индукции с позднее проторенных корковых замыканий на ранее проторенные при торможении первых из них, может иметь место не только в подкорковых областях и не только между корой и подкоркой, но также и в самой мозговой коре.

Еще R. Semon (1900) высказал предположение, что в центральной нервной системе, кроме пространственной локализации, имеется также «временная локализация» (zeitliche Lokalisation). Эта точка зрения нашла дальнейшее развитие и широкое применение в работах одного из крупнейших западноевропейских невропатологов (Monakow) в его учении о хроногенной локализации функций.

Таблица 4

Испытуемый К. К., 12 лет 29 сентября 1934 г.

№ по пор.	Наименование раздражителя	Пауза в секундах	Величина латентного периода в секундах	1-я реакция		2-я реакция	
				условная	основная	условная	основная
1	Лиловый световой сигнал	—	—		68	—	—
2	То же	15	—	—	65	—	—
3	» »	10	0,8	62	—	—	—
4	» »	15	0,6	65	—	—	—
5	» »	10	0,6	58	—	—	—
6	» »	20	0,8	56	—	—	—
7	» »	10	0,8	55	—	—	—
. . . . .							
14	» »	15	0,8	60	—	—	—
15	» »	20	0,8	58	—	—	—
16	» »	10	0,8	60	—	—	—
17	» »	15	0,8	58	—	—	—
	Перерыв 5 мин.						
1	Лиловый световой сигнал	—	—	—	—	—	90
2	То же	15	—	—	—	—	90
3	» »	10	—	—	—	80	—
4	» »	15	1,2	—	—	65	—
5	» »	20	1,0	—	—	80	—
6	» »	10	1,2	—	—	70	—
7	» »	15	1,2	—	—	80	—
. . . . .							
14	» »	10	1,2	—	—	75	—
15	» »	15	1,0	—	—	70	—
16	» »	20	1,0	—	—	76	—
17	» »	15	1,0	—	—	72	—
	Дается внешний тормоз — резкий звонок и на его фоне						
	Лиловый световой сигнал	2	2,6	50	—	—	—

Если старое учение о локализации с его резко отграниченными неизменными и несущими строго определенные функции центрами не может нас в настоящее время удовлетворить, то то же в значительной степени относится и к учению о хроногенной локализации с его статическим и упрощенным представлением о накладывающихся в нервной системе друг на друга по мере запечатления энграммах.

Как мы видели, отражение в нервной системе одного и того же раздражителя, одной и той же внешней ситуации может быть последовательно связано с целым рядом различных двигательных ответов. А отсюда следует, что ответная реакция на каждое отдельное применение такого раздражителя или такой ситуации будет определяться сложными взаимодействиями раздражительного и тормозного процессов, происходящих в нервных путях различной давности. Если при этом принять во внимание

колебания тонуса нервной системы, различную степень прочности корковых связей и, наконец, изменения интенсивности данного раздражителя, то положение дела в еще большей степени усложняется.

Особенного внимания заслуживает тот факт, что, наряду с пространственным движением и взаимодействием возбуждения и торможения в нервной системе, эти движение и взаимодействие постоянно происходят в связанных друг с другом нервных путях различного возраста, замкнутых на различных ступенях как фило-, так и онтогенеза.

Прекрасно учитывая пространственность нейродинамических взаимоотношений, мы еще до сих пор, к сожалению, очень мало уделяем внимания этим взаимоотношениям в функционально-генетическом аспекте, в аспекте динамической хроногенной локализации; а между тем здесь возникает целый ряд новых и интересных вопросов.

Итак, принцип «освобождения функций» действует не только в мозговом стволе, но и в мозговой коре.

Это явление наблюдается не только в результате разрушительных процессов (органических поражений), но может быть обусловлено и нейродинамическими сдвигами, т. е. может носить функциональный характер.

В основе феномена «освобождения функций» лежит особый вид растормаживания: торможение генетически более молодых, поздних, функций по механизму положительной индукции растормаживает функции более раннего происхождения.

Хроногенное растормаживание, приводящее к заместительству по функционально-генетическому принципу одних двигательных реакций другими, может наблюдаться в следующих формах:

а) торможение безусловных рефлексов—растормаживание примитивных, рудиментарных, архаических форм безусловно-рефлекторной деятельности;

б) торможение кортикальной деятельности—растормаживание тех или иных близких к безусловным или безусловных реакций;

в) торможение позже приобретенных условных связей—растормаживание ранее образованных условных связей.

Замена двигательной условной связи другой реакцией—филогенетически или онтогенетически более ранней—наблюдалась нами лишь там, где обе реакции были замкнуты на один и тот же раздражитель.

Явления хроногенного растормаживания могут быть вызваны как внутренним, так и внешним торможением.

В заключение нельзя не отметить, что явления эти в значительной степени облегчают понимание динамической хроногенной локализации в центральной нервной системе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аствацатуров М. И., Руководство по нервным болезням, 4-е изд., Медгиз, 1934.—2. Блох Л. С., Труды лаборатории физиологии и патофизиологии ВНД ребенка, т. VII (подготовлен к печати).—3. Нарбутович И. О., Труды психиатрической клиники Ленинградского филиала ВИЭМ, т. II (в печати).—4. Павлов И. П., Лекции о работе больших полушарий, Медгиз, 1927.—5. Познанская И. Б., Труды лаборатории физиологии и патофизиологии ВНД ребенка, т. IV, 1934.—6. Середина М. И., Особенности нейродинамики детей-эпилептиков, дисс. (подготовлена к печати).—7. Фадеева В. К. и Трауготт Н. Н., Труды лаборатории физиологии и патофизиологии ВНД ребенка, т. II, 1930.—8. Fulton J. F., Muscular contraction and the reflex control of movement, London, 1926.—9. Monakow, Gehirnpathologie, Wien, 1914.—10. Semon R., Die mnemischen Empfindungen, Leipzig, 1909; Die Mneme, 2. Aufl., 1910; Bewusstseinvorgang u. Gehirnprozess, Wiesbaden, 1920.

UEBER EINE BESONDERE ART DER ENTHEMMUNG IM GROSSHIRN

A. G. Iwanow-Smolensky

Aus der Abteilung f. Altersphysiologie u.-Pathophysiologie der höheren Nerventätigkeit des Menschen, Inst. f. exp. Med. d. UdSSR., u. aus der Psychiatrischen Klinik der Physiologischen I. P. Pawlow Abteilung an der Leningrader Filiale des Inst. f. exp. Med. d. UdSSR.

Das Prinzip der «Befreiung der Funktionen» ist nicht nur für den Hirnstamm gültig, sondern auch für die Tätigkeit der Grosshirnrinde.

Diese Erscheinung tritt nicht nur als Resultat von destruktiven Prozessen (organische Schädigungen) ein, sondern kann auch durch neurodynamische Veränderungen hervorgerufen werden, d. h. es kann ihr ein funktioneller Charakter eigen sein.

Dem Phänomen der «Befreiung der Funktionen» liegt eine besondere Art der Enthemmung zugrunde: durch Hemmung der genetisch jüngeren Funktionen werden, dem Prinzip der positiven Induktion entsprechend, die früher entstandenen Funktionen enthemmt.

Die chronogene Enthemmung, durch die nach dem funktionell-genetischen Prinzip ein Ersatz von bestimmten motorischen Reaktionen durch andere Reaktionen bewirkt wird, kann in folgenden Formen auftreten:

a. Hemmung von unbedingten Reflexen—Enthemmung von primitiven, rudimentären archaischen Formen der unbedingt-reflektorischen Tätigkeit;

b. Hemmung der kortikalen Tätigkeit—Enthemmung der unbedingten oder ihnen nahestehenden Reaktionen;

c. Hemmung von später erworbenen bedingten Verknüpfungen—Enthemmung der früher ausgebildeten bedingten Verbindungen.

Ein Ersatz einer bestimmten motorischen Verbindung durch eine phylo- oder ontogenetisch ältere Reaktionen wurde von uns nur in den Fällen beobachtet, in denen diese beiden Reaktionen mit ein und demselben Reiz verknüpft waren.

Die Erscheinungen der chronogenen Enthemmung können sowohl durch innere als auch durch äussere Hemmung hervorgebracht werden.—Zum Schluss muss bemerkt werden, dass diese Erscheinungen das Verständnis der dynamischen chronogenen Lokalisation im Zentralnervensystem wesentlich erleichtern.

DIE EIGENSCHAFTEN GLATTER TONMUSKELN, VERGLICHEN MIT DEN EIGENSCHAFTEN VON UNVULKANISIERTEM, PLASTIZIERTEM KAUTSCHUK

H. J. Jordan

Laboratorium voor vergelijkende Physiologie R. Universiteit te Utrecht.

Der Tonus glatter Muskeln bei Tieren, deren neuro-muskuläre Organisation derjenigen von Hohlorganen gleicht, beruht auf dem viskoelastischen Zustand der Muskelsubstanz und wird von uns aufgefasst als Residium einer «langsamen» oder «tonischen» Kontraktion. In diesem Zustand ist der Muskel mit einem kolloidalen Stoffe zu vergleichen, wie zum Beispiel mit unvulkanisiertem, plastiziertem Kautschuk.

Der Tonus beruht hauptsächlich auf der Viskosität der Muskelsubstanz, die Anpassung an zunehmende Füllung des Schizocoels dahingegen auf passivem Nachgeben unter Überwindung des Widerstandes, den die Viskosität bietet. Hierbei ergibt sich eine Reihe von Erscheinungen, die bei Muskel und Kautschuk in gleicher Weise nachweisbar sind. Eine dieser Erscheinungen ist der «Schneepflugeffekt», das ist Erhöhung des Widerstandes während passiver Dehnung, die mit der Schnelligkeit ungefähr proportional ist, mit welcher der Innendruck (im Versuch die Last) den Muskel zu dehnen sucht.

Ich habe dieses Verhalten bei den Muskeln von Metridium dianthus beschrieben (1), wo es eine sehr grosse Rolle spielt und den Muskel vor übertriebener Dehnung schützt. Wenn man nach Auftreten von Schneepflugeffekt den Muskel eine Zeitlang dem Einfluss der Last entzieht, dann erfolgt «Abfluss» des gesteigerten Widerstandes. Hierdurch erhält der Muskel seinen ursprünglichen Zustand zurück, was sich bei erneuter Belastung durch eine steile Strecke der Dehnungskurve («freier Fall») zu erkennen gibt; auf den «freien Fall» folgt in der Regel eine verhältnismässig kleine, ziemlich steile Strecke, die allmählich in, aufs neue durch Schneepflugeffekt sehr verminderte Neigung übergeht.

Man kann den Schneepflugeffekt durch folgende Versuche deutlich machen, bei denen man «fraktionierte Dehnung» anwendet: man dehnt den Muskel jeweils eine bestimmte Zeit mit hoher Last, um dann mit der Bremse unseres Apparates die beiden Enden des Muskels zu fixieren, so dass der Muskel dem Einfluss des Gewichtes entzogen ist («Bremspause»). Sodann öffnet man die Bremse wieder. Bei unveränderter Last folgt auf die Bremspause eine ziemlich hohe Strecke «freien Falles». Wenn man nun aber nach einer Bremspause den Muskel mit einem geringeren Gewicht belastet, tritt überhaupt kein «freier Fall» auf, sondern eine rein horizontale Strecke. Wenn man diese Versuche mit der geringeren Last wiederholt, dann tritt eine sehr kleine Strecke «freien Falles» auf, die beim folgenden Male zunimmt usw., bis sich ein neues Gleichgewicht zwischen Muskelzustand und Last eingestellt hat und der Muskel sich prinzipiell wie vor der Verminderung der Last beträgt.

Auch bei teilweiser Entlastung nach langer Dehnung ohne Bremspausen gibt sich der Schneepflugeffekt zu erkennen. Erst tritt eine geringfügige Wiederverkürzung auf von zum Beispiel 3,9% (in einem Falle, Cutisstreifen von Holothuria). Die Kurve läuft sodann geraume Zeit horizontal, um sich dann unter Einfluss der Restlast mit geringer Neigung wieder zu senken.

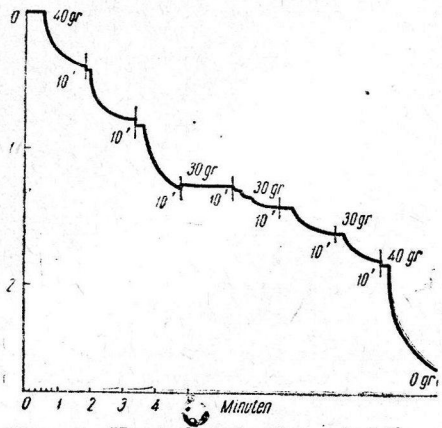


Fig. 1. Kautschukstreifen, fraktionierte Dehnung mit Pausen von je 10 Minuten (je bei 10'). Anfangsbelastung 40 *gr;* später 30 *gr;* am Schlusse wieder 40 *gr*. Man beachte das beinahe völlige Fehlen des «freien Falles» bei der ersten Belastung mit nur 30 *gr* und die Zunahme des freier Falles bei dreimaligen Wiederholung der Pause mit folgender Belastung mit 30 *gr*. Bei der Zeitmarkierung unterhalb der Figuren bleiben die Pausen unberücksichtigt, in der Kurve sind sie durch einen senkrechten Strich und die Angabe der Dauer angegeben. (Ordinatenschreiber nach N. Postma). Diese Figur muss vergleichen werden mit Fig. 2, p. 223 aus Problèmes de Biologie et de Médecine, Festschr. Prof. Lina Stern (Metridium).

Ich habe nunmehr diese Versuche mit Kautschukstreifen wiederholt, die ich der Freundlichkeit von Herrn A. van Rossem, Direktor des «Rijksrubberdienst» zu Delft verdanke. Das Material[1] ist 0,95 mm dick, nicht vulkanisiert und 30 Min. lang plastiziert; die untersuchten Streifen sind 4,45 cm lang und 1,28 cm breit. Die Kurven von solchen Kautschukstreifen entsprechen denen vom Muskel von Metridium (Fig. 1; auf Fig. 3 am Schluss sieht man bei Kautschuk den horizontalen Kurventeil nach Entlastung in der oberen Kurve) (2).

Die biologische Bedeutung des Schneepflugeffektes ergibt sich aus einer Vergleichung des Verhaltens zweier Ringpräparate vom Mauerblatt von Metridium, von denen man das eine mit 30, das andere mit 5 gr belastet. Diese Versuche wurden durch Herrn P. J. Kipp ausgeführt. Der Ring mit 30 gr dehnt sich zunächst schneller als der mit 5 gr. Nach kurzer Zeit vermindert sich die Dehnungsgeschwindigkeit hauptsächlich des erstgenannten Ringes sehr, so dass beide Kurven nur noch wenig voneinander abweichen, in manchen Fällen sogar parallel zueinander verlaufen. Nun wird in beiden Fällen eine Bremspause

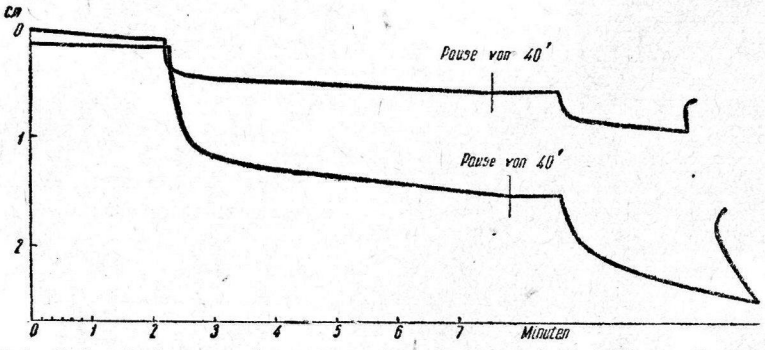


Fig. 2. Biologische Bedeutung des Schneepflugeffektes bei Metridium. Erklärung siehe Tabelle 1. Der Kurventeil, am Schluss, nach partieller Entlastung ist nicht besprochen (bei der Marke 2 *gr*). Schreibhebel.

von 40 Min. eingeschaltet; danach tritt bei dem Ring mit 30 g, infolge des Abflusses des grösseren Schneepflugeffektes, eine grössere Strecke «freien Falles» und darauffolgend eine steilere Dehnung auf, als beim Ring mit 5 g.

[1] «F. L. Crêpe (381)».

Tabelle 1 (Fig. 2)

Metridium dianthus; Mauerblattring, ein Präparat mit 30 g, das andere mit 5 g belastet

A Ordinatenverminderung durch Dehnung während der beiden letzten Minuten vor der Pause

1. Last von 30 g . . . . . 4,5 mm
Last von 5 g . . . . . 4,5 mm
Unterschied . . . . . 0,0 mm

Ordinatenverminderung durch Dehnung während der zwei ersten Minuten nach der «Bremspause» von 40 Min.

2. Last von 30 g . . . . . 27,5 mm
Last von 5 g . . . . . 16,5 mm
Unterschied . . . . . 11,0 mm

B. (Fig. 2) Ordinatenverminderung durch Dehnung während der zwei letzten Minuten vor der Pause

1. Last von 30 g . . . . . 5,5 mm
Last von 5 g . . . . . 2,0 mm
Unterschied . . . . . 3,5 mm

Ordinatenverminderung durch Dehnung während der zwei ersten Minuten nach der «Bremspause» von 40 Min.

2. Last von 30 g . . . . . 34,0 mm
Last von 5 g . . . . . 16,5 mm
Unterschied . . . . . 17,5 mm

Vergrösserung des Unterschiedes durch die «Bremspause» um das 5 fache

In einem Versuch betrug der Unterschied in der Ordinatenverminderung vor der Pause also 0 mm, nach der Pause 11 mm; in einem anderen (Fig. 2) vor der Pause 3,5 mm, nach der Pause 17,5 mm, so dass der Unterschied nach der Pause hier 5 mal so gross war als vor der Pause. Vor dem «Abfluss» durch

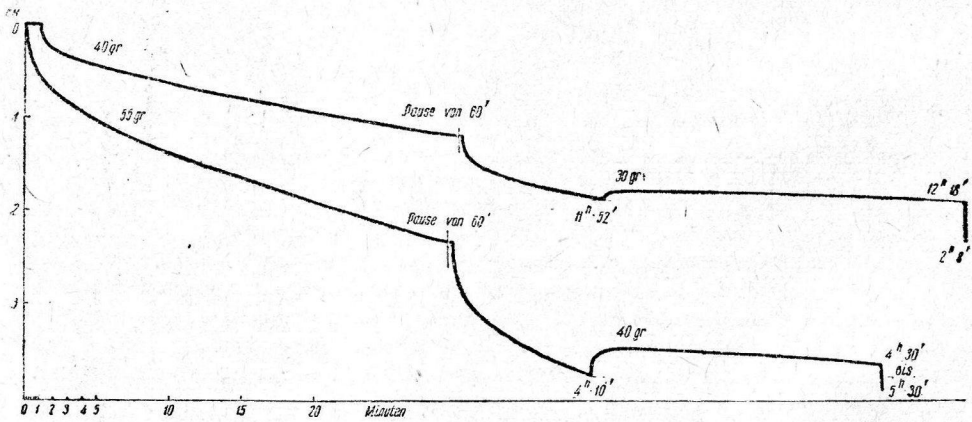


Fig. 3. Kautschukstreifen, gleicher Versuch wie der in Fig. 1 abgebildete; Erklärung siehe Tabelle 2 (Ordinatenschreiber nach N. Postma).

die Pause hat der Schneepflugeffekt das grössere Gewicht, welches der eine Ring trug, fast oder ganz kompensiert. Sein Ausmass steht daher in der Tat in Beziehung zur Grösse der Kraft, mit der das Gewicht den Muskel zu dehnen sucht.

Ich habe diese Versuche mit Kautschuk wiederholt (Fig. 3) und hierbei einen Streifen mit 55, den anderen mit 40 g belastet. Während einer Dehnungs-

dauer von 10 Min. vor der Pause war der Unterschied in der Ordinatenverminderung 5 mm, während er nach der Pause bei gleicher Dehnungsdauer 30 mm betrug. Der Unterschied war daher 6 mal so gross geworden.

Tabelle 2 (Fig. 3)

Kautschuk: ein Streifen belastet mit 55 g, der andere—mit 40 g bei einer Temperatur von 17,4°

1. Ordinatenverminderung durch Dehnung während der letzten 10 Min. vor der Pause

Kautschukstreifen mit Last von 55 g	14 mm
40 g	9 mm
Unterschied	5 mm

2. Ordinatenverminderung während der ersten 10 Min. nach einer «Bremspause» von 60 Min.

Kautschukstreifen mit Last von 55 g	53 mm
40 g	23 mm
Unterschied	30 mm

Vergrösserung des Unterschiedes durch die «Bremspause» um das 6 fache

Der «Abfluss» des Schneepflugeffektes steht in Beziehung zu einer Erscheinung, die man in der Kautschuktechnik «Relaxation» nennt. Die während der Dehnung gespannten Teilchen ziehen sich während der Fixierung der beiden Enden des Kautschukstreifens zusammen, während sie den Widerstand des intermizellaren Stoffes überwinden. Derartige sich ausgleichende elastische Spannung muss auch bei dem Abflusse des Schneepflugef-

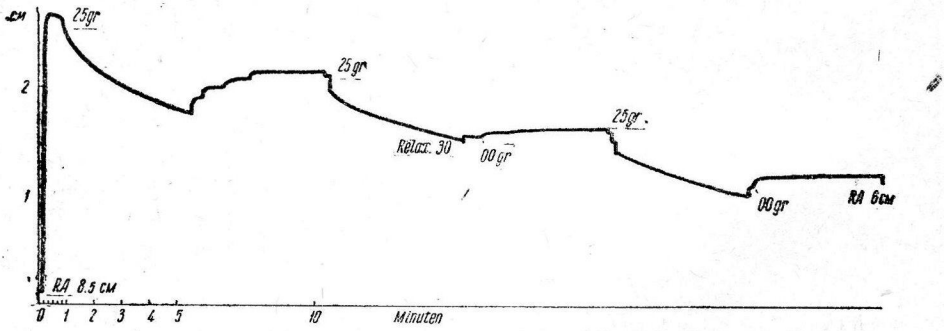


Fig. 4. Fuss von Helix pomatia; Relaxation. Erklärung siehe Tabelle 3 (Ordinatenschreiber n. N. Postma.)

fektes eine Rolle spielen. Einen rein horizontalen Teil einer Dehnungskurve kann man nicht lediglich durch erhöhte Viskosität erklären, er weist vielmehr auf Wechselwirkung zwischen Spannung und Viskosität hin. Wenn man einen Schneepflug schnell durch den Schnee zu ziehen versucht, häuft der Schnee sich vor dem Pfluge auf. Feinkörniger Schnee würde der Schwerkraft folgend in einer Pause, das heisst während der Ruhe des Pfluges, abfliessen. Der Intermizellarstoff, der bei Formveränderung von Muskeln oder Kautschuk den sich verschiebenden Mizellen ausweichen muss, kann das ebensowenig schnell genug tun, wie der Schnee in unserem Bilde; er häuft sich vor den Spalten, durch welche er ausweichen müsste an, unter Dehnung elastischer Teile, deren Relaxation während der Bremspause den Abfluss bewirkt und daher die Schwerkraft ersetzt, die wir in unserem Bilde vom Schneepflug für den Abfluss des Schnees verantwortlich machten. Die glatten Muskeln unserer Objekte zeigen sehr deutlich Relaxationserscheinungen (Fig. 4), wie man sie bei Kautschuk kennt. Wenn man einen gedehnten

Muskel total entlastet, so tritt geringe Wiederverkürzung auf. Schaltet man aber nach einer gleichen Dehnung eine Bremspause von zum Beispiel 30 Min. ein, so wird diese Wiederverkürzung noch viel kleiner; durch längere Pause kann man sie zum Verschwinden bringen.

Tabelle 3 (Fig. 4)

Dekreszente einer Verkürzungskurve. Fuss von Helix pomatia, R. A. 8,5, Temp. 17,8°, Last 25 g; Die Dekreszente is rein tonisch; je nach 5 Min. Dehnung wird total entlastet und zwar in zwei Tempi: 0 und 00 g.

Zunahme der Ordinate	1,45 cm.	Dann wird 30 Min. lang relaxiert («Bremspause»)
« « «	0,42 cm.	Dann wieder gedehnt ohne Relaxation
« « «	1,88 cm	

Bei der Dehnung derartiger kolloidaler Systeme gibt es noch eine weitere Form von Widerstandserhöhung, die vor allen Dingen bei Kautschuk gut bekannt ist, von der ich aber nicht weiss, ob sie bei allen Muskeln der von uns behandelten Arten vorkommt. Diese Widerstandserhöhung tritt auf nach Massgabe der Strecke, um welche wir ein solches System dehnen. Bei Kautschuk erklärt man diese Erhöhung des Widerstandes durch den Umstand, dass die Mizellen im Laufe der Dehnung gleichgerichtet werden und einander näher kommen. Der Hauptunterschied zwischen dieser Widerstandserhöhung und dem Schneepflugeffekt ist zunächst der, dass der Schneepflugeffekt nicht von der Länge der Dehnungsstrecke, sondern von der Schnelligkeit, mit welcher die Last die Formveränderung durchzusetzen versucht, abhängt. Sodann ist nicht einzusehen, wie die Teilchen, wenn sie einander in weitgehenderem Masse anziehen, durch «Abfluss», ohne Energiezufuhr (Schrumpfung nur in der Wärme!) wieder in den losen Zustand übergehen sollten.

Der Schneepflugeffekt schützt die Mauerblattmuskulatur von Metridium vor übermässiger Dehnung[1] dadurch, dass die Dehnung mehr oder weniger plötzlich unterbrochen wird: es tritt die Erscheinung auf, die wir beim Fusse von Helix den «Umschlag» genannt haben. Bei Helix pomatia wird diese Widerstandserhöhung jedoch durch den regulierenden Einfluss der Pedalganglien erzeugt. Zwar kommt Schneepflugeffekt auch bei Helix vor, er ist aber lange nicht so stark, wie bei Metridium und verursacht in der Regel keinen deutlichen Umschlag. Wenn man die Dehnungskurve eines Helixfusses, der im Besitze seines Tonuszentrums ist, mit der entsprechenden Kurve eines Fusses ohne Pedalganglien vergleicht, so dehnt der Fuss mit Ganglien sich erst viel schneller als derjenige ohne Ganglien. Später aber tritt bei jenem der «Umschlag» ein, sodass beide Kurven einander schneiden. Dass die plötzlich einsetzende Widerstandserhöhung des Umschlages hier kein Schneepflugeffekt ist, ergibt sich aus ihrem unmittelbaren Verschwinden nach Exstirpation der Pedalganglien.

Ähnliches gilt für Sherrington's «stretch reflex», durch den der Widerstand von tonisch verkürzten Streckmuskeln der Wirbeltiere durch Zug an der Sehne erhöht wird. Auch hier verschwindet die Reaktion nach Durchschneidung des Nerven. Der vom Nervensystem isolierte Muskel verhält sich wie ein Stück nicht kontraktilen Gewebes, zum Beispiel wie ein Stück Haut (3).

Die kolloidalen Eigenschaften der sehr viskösen aber trägen Metridiummuskeln vertreten die zentralen Einflüsse bei Helix im Zusammenhang mit der Tatsache, dass die Helixmuskeln weniger träge, aber auch weniger viskös sind.

Der Schneepflugeffekt ist ein Beispiel für eine Regulierung, die man «scheinbare Regulierung» nennen könnte, denn die Anpassung an übertrie-

[1] Eine solche wurde zum Beispiel auftreten, wenn die Aktinie bei Ebbe die Gewichtskompensation durch das Wasser verliert.

bene Last geschieht hier nicht durch besondere regulierende Faktoren, die durch Erzeugunng eines vom physikalischen Standpunkte aus paradoxalen Verhaltens einen schädlichen Einfluss kompensieren. Als Beispiel echter Regulierung denke man an die Atmung, Mangel an Sauerstoff oder Überschuss an Kohlensäure würden an sich die Tätigkeit aller Muskeln vermindern. Von dieser Regel sind auf paradoxale Weise gerade die Atmungsmuskeln und nur diese ausgenommen, deren Tätigkeit bei unzureichendem Gaswechsel zunimmt. Hier kommen wir mit einfacher kausaler Beschreibung nicht aus. Wir müssen eine Vielheit von kausalen Erscheinungen auf ein bestimmtes Endresultat beziehen und bedürfen daher eines besonderen Begriffes, nämlich «Regulierung». Durch diesen Begriff erfassen wir das Spezifische der zusammenwirkenden Faktoren, also die kausalen Strukturen.

Die Erscheinungen am Kautschuk kann man vergleichen mit den Erscheinungen an einem Gasvolumen. Wenn man ein solches komprimiert, so wird es warm und erzeugt Widerstand gegen die Kompression, als ob es sich vor dieser schützen wollte. Auch das ist nur scheinbar eine Regulierung. Es fehlt jedes Paradoxon. Man kann die Erscheinungen beschreiben, ohne den Begriff der Regulierung zu gebrauchen, in einfacher kausaler Beziehung.

Nach neusten Versuchen von H. Freundlich spielt der Schneepflugeffekt eine wesentlich allgemeinere Rolle bei Kolloiden oder kolloidähnlichen Stoffen. Als solche kann man eine Aufschwemmung von Sand oder Kaolin, von fein gepulvertem Flusspat, Stärkekörnern usw. in Wasser nehmen. Diese Suspensionen müssen sehr konzentriert (zähflüssig) sein. Schiebt man eine solche Masse mit einem Spatel auf einem Uhrglase, so häuft sie sich vor dem Spatel an, wird hart und trocken, zerfliesst aber wieder, wenn sie sich selbst überlassen wird. Nach Osborne Reynolde (Phil. Mag. (5) 20, 1885, p. 469) nennt Freundlich diesen Schneepflugeffekt und Abfluss: «Dilatancy». Die Erscheinung wird mit Hülfe eines Apparates gemessen, bei dem eine Metallkugel durch eine, mit der dilatanten Flüssigkeit gefüllten Rinne mit bestimmter, variierbarer Geschwindigkeit gezogen wird. Gemessen wird die Widerstandserhöhung, sowie ihr Abfluss bei Unterbrechung der Kugelbewegung. Die Erklärung, die Freundlich und H. L. Roder geben, entspricht der unsrigen (Stauung und Abfluss), auch ihre Kurven entsprechen einem Teile der unsrigen gut. Wenn dieses Modell uns auch keine neuen Gesichtspunkte liefert, so ist es doch eine weitere Stütze fur unsere physiologische Auffassung[1].

Zusammenfassung

Es wurden Muskeln von Metridium dianthus und Helix pomatia untersucht und die Resultate mit den analogen Ergebnissen an Kautschukstreifen (nichtvulkanisiert und plastiziert) verglichen. Es ergab sich weitgehende Übereinstimmung zwischen den tonischen Eigenschaften der Muskeln und den viskoelastischen Eigenschaften des Kautschuks. Durch «Schneepflugeffekt» widersetzt der Muskel sich gegen übertriebene Dehnung während der tonischen Reaktion auf Füllungs- oder Druckzunahme im Gastrovaskularraume oder im Schizocoel. Bei Metridium kann, bei Vergleichung eines mit 5 g belasteten Mauerblattringes mit einem mit 30 g belasteten, die Wirkung des höheren Gewichtes fast oder völlig kompensiert werden, sodass die Kurven parallel miteinander laufen. Nach «Abfluss» des Schneepflugeffektes (Pause von 40 Min.) mit Fixierung beider Muskelenden, ist die Differenz zwischen beiden Kurven 5 mal grösser (in manchen Fällen ist der Unter-

[1] H. Freundlich und J. Jones, Journ. physic. Chem., 40, 1936, p. 1217. Freundlich und H. L. Röder, noch unveröffentlichte Versuche.

schied noch grösser), als vor der Pause. Diesen Versuch kann man mit Kautschuk mit genau gleichem Resultat nachmachen.

Bei der sehr tonischen und daher wenig beweglichen Seeanemone vertritt der Schneepflugeffekt den «Umschlag» (plötzliche Dehnungsverminderung), der bei Helixmuskeln mit ihrer grösseren Beweglichkeit und geringeren Viskosität durch das tonusregulierende Zentrum zuwege gebracht wird.

Während des Schneepflugeffektes hat teilweise Entlastung bei den Muskeln und beim Kautschuk eine längere horizontale Strecke der Dehnungskurve zur Folge. Aus diesem rein horizontalen Verlaufe kann man Schlüsse ziehen auf kompliziertes Zusammenarbeiten von mizellarer Spannung und der Verlagerung der durch Schneepflugeffekt gestauten intermizellaren Flüssigkeit, zumal, wenn man dabei auch das Vermögen der «Relaxation» mitberücksichtigt.

LITERATUR

1. Jordan H. J., Archives Néerland. d. Zoologie, I, 1934; p. 1; Problèmes de biologie et de médecine, Volume jubilaire, dédié au Prof. Lina Stern, 1935, p. 215.—2. Jordan H. J., Verh. K. Akad. v. Wettensch. Amsterdam., D. 15, Nr. 3, Chapter 6, p. 214, vor allem auf S. 239 und 249.—3. Cred R. S., Brown D. Denny, Eccles J. C., Liddell E. J. T. and Sherrington C. S., Reflex Activity of the Spinal Cord, Oxford, 1932.—4. Jordan H. J., Der Begriff Regulation, S. 688; Stoffwechsel (Allgemeine und vergleichende Physiologie), Handwörterbuch der Naturwissenschaften, 2-te Auflage, S. 676.

СВОЙСТВА ГЛАДКИХ ТОНИЧЕСКИХ МЫШЦ СРАВНИТЕЛЬНО СО СВОЙСТВАМИ НЕВУЛКАНИЗИРОВАННОГО, ПЛАСТИЦИРОВАННОГО КАУЧУКА[1]

H. J. Jordan

Utrecht

Тонус гладких мышц у животных, нейромускулярная организация которых сходна с таковою полых органов, основывается на вязко-эластическом состоянии мышечного вещества, и мы будем представлять себе его как остаток «медленного», или «тонического», сокращения. В этом состоянии мышцу нужно сравнивать с коллоидальным веществом, как, например, с невулканизированным пластицированным каучуком.

Тонус основывается главным образом на вязкости мышечного вещества; приспособление же к увеличивающемуся наполнению схизоцеля, напротив,—на пассивном расслаблении при преодолении сопротивления, которое представляет вязкость. При этом получается ряд явлений, которые одинаковым образом доказуемы на мышце и на каучуке. Одно из этих явлений—это Schneepflugeffekt, т. е. повышение сопротивления во время пассивного растяжения, приблизительно пропорциональное скорости, с которой внутреннее давление (в опыте—нагрузка) стремится растянуть мышцу. Такое явление я описал для мышцы metridium dianthus, где оно играет очень большую роль и защищает мышцу от чрезмерного растяжения. Если после наступления Schneepflugeffekt мышцу на некоторое время освободить от влияния нагрузки, то следует «отлив» повышенного сопротивления. Этим путем мышца приходит в свое первоначальное состояние, что можно обнаружить при возобновлении отягощения по крутой части кривой растяжения («свободное падение»); за «свободным падением» следует, как правило, относительно малый, довольно крутой участок, который постепенно переходит в новый очень уменьшенный Schneepflugeffekt наклон.

[1] См. рис. в оригинальной статье.

Schneepflugeffekt можно выявить следующим опытом, при котором применяют «фракционированное» растягивание: мышцу растягивают в течение определенного времени большим грузом, чтобы затем фиксировать зажимами нашего аппарата оба конца мышцы так, чтобы мышца была освобождена от влияния груза («Bremspause»—приостановка растягивания). Затем снова открывают зажимы. При неизменной нагрузке за приостановкой растягивания следует довольно высокая черта «свободного падения». Но если после приостановки растягивания отягощать мышцу меньшим грузом, то по большей части «свободного падения» не наступает, но имеет место чисто горизонтальная черта. Если повторять эти опыты с меньшими нагрузками, то получается очень маленькая черта «свободного падения», которая на следующий раз увеличивается и т. д., до тех пор пока не установится новое равновесие между состоянием мышцы и нагрузкой, и мышца принципиально ведет себя так же, как и до уменьшения нагрузки.

Schneepflugeffekt можно обнаружить также при частичной разгрузке после длительного растяжения без приостановки растягивания. Сперва наступает незначительное укорочение, например, на 3,9% (в одном случае с полоской кожи голотурии). Далее кривая идет значительное время горизонтально, чтобы затем под влиянием остаточной нагрузки опять опуститься под незначительным углом.

Теперь я повторил эти опыты с каучуковыми полосками, за которые я обязан любезности A. van Rossem, директора «Rijksrubberdienst» в Дельфте. Материал имеет толщину 0,95 мм, не вулканизирован и пластицирован в течение 30 мин.; исследованные полоски 4,45 см длиной и 1,28 см шириной. Кривые подобных каучуковых полосок соответствуют кривым мышцы metridium (рис. 1; на рис. 3 в конце видно на верхней кривой горизонтальное течение кривой для каучука после снятия груза).

Биологическое значение Schneepflugeffekt вытекает из сравнения поведения двух кольцевых препаратов из листка стенки metridium, из которых один нагружают 30 г, а другой 5 г. Эти опыты проведены P. T. Kipp. Кольцо с 30 г нагрузки растягивается сначала быстрее, чем нагруженное 5 г. Спустя короткое время скорость растяжения очень уменьшается, главным образом для первого из названных колец, так что обе кривых лишь немного отклоняются одна от другой, а в некоторых случаях текут даже параллельно одна другой. Если включить теперь в обоих случаях приостановку растягивания длительностью 40 мин., то вслед за тем наступает в кольце с 30 г нагрузки больший период «свободного падения», вследствие «отлива» бо́льшего Schneepflugeffekt, и после этого следует более пологое растяжение, нежели в кольце с 5 г нагрузки.

Таблица 1

Metridium dianthus (рис. 2): кольцо из листка стенки; один препарат нагружен 30 г, другой—5 г

A.

1. Уменьшение ординат растяжением в течение двух последних минут перед паузой:

Нагрузка 30 г	4,5
» 5 »	4,5
Разница	0

2. Уменьшение ординат растяжением в течение двух первых минут после приостановки растягивания в продолжение 40 мин.:

Нагрузка 30 г	27,4
» 5 »	16,5
Разница	10,9

Б (рис. 2).

1. Уменьшение ординат растяжением в течение двух последних минут перед паузой:

Нагрузка 30 г	5,5
» 5 »	2,0
Разница	3,5

2. Уменьшение ординат растяжением в теченне двух первых минут после приостановки растягивания в продолжение 40 мин.:

Нагрузка 30 г	34,0
» 5 »	16,5
Разница	17,5

Пятикратное увеличение разницы после приостановки растягивания.

В одном опыте разница в уменьшении ординат достигала, таким образом, перед паузой 0 мм, после паузы 11 мм; в другом (рис. 2)—перед паузой 3,5 мм, после паузы 17,5 мм, так что разница после паузы здесь была в 5 раз больше, чем перед паузой. Перед «отливом» посредством паузы Schneepflugeffekt почти или совершенно компенсировал бо́льший груз, который несло кольцо. Его величина, следовательно, действительно стоит в отношении к величине силы, с которой груз стремится растягивать мышцу.

Я повторил эти опыты с каучуком (рис. 3), для чего нагружал одну полоску 55 г, а другую — 40 г. В продолжение растягивания в течение 10 мин. перед паузой разница в уменьшении ординат была 5 мм, тогда как после паузы она достигала при той же длительности растягивания 30 мм. Отсюда разница стала больше в 6 раз.

Таблица 2

Каучук (рис. 3). Одна полоска нагружена 55 г, другая—40 г при температуре 17,4°.

1. Уменьшение ординат растяжением в продолжение последних 10 мин. перед паузой

Каучуковая полоска с нагрузкой 55 г	14
То же 40 г	9
Разница	5

2. Уменьшение ординат в продолжение первых 10 мин. после «Bremspause», длившейся 60 мин.

Каучуковая полоска с нагрузкой 55 г	53 мм
То же 40 г	23 мм
Разница	30 мм

Шестикратное увеличение разницы посредством приостановки растяжения

«Отлив» Schneepflugeffekt стоит в отношении с явлением, которое в технике каучука называют «релаксацией». Подвергшиеся при растягивании натяжению частички сокращаются во время фиксирования обоих концов каучуковой полоски, когда они преодолевают сопротивление интермицеллярного вещества.

Подобное выравнивающее эластическое напряжение должно играть роль при «отливе» Schneepflugeffekt. Чисто горизонтальную часть кривой растяжения нельзя объяснить только повышенной вязкостью,—она скорее указывает на взаимодействие между напряжением и вязкостью. Когда пытаются двигать снегочистилку по снегу, то снег накапливается перед плугом. Мелкозернистый снег, следуя силе тяжести, должен будет обсыпаться во время паузы, т. е. при остановке плуга. Интермицеллярное вещество, которое должно перемещаться при изменениях формы мышцы или каучука в смещаемых мицеллах, так же как и снег в нашем примере,

не может это быстро выполнять; оно скапливается перед промежутками, через которые оно должно было бы стекать при растягивании эластических частей, релаксация которых во время приостановки растягивания обусловливает «отлив» и оттого заменяет силу тяжести, обусловливающую обсыпание снега в нашем примере со снегочистилкой. Гладкие мышцы нашего объекта проявляют очень ясно явления релаксации (рис. 4), какими они известны для каучука. Если растянутую мышцу совершенно разгрузить, то наступает небольшое обратное укорочение. Но если после такого же растягивания включить приостановку растягивания, например, 30 мин. длительности, то это обратное укорочение будет уже на много меньше; еще более долгой паузой можно привести его к полному исчезновению.

Таблица 3

Декресценты кривой укорочения. Нога Helix pomatia (рис. 4). RA. 8.5. Температура 17,8°. Нагрузка 25 г. Декресцент—чисто тонический. Через каждые 5 мин. растягивания—полная разгрузка, а именно в два темпа: 0 и 00 г.

Прирост ординат:	1,45 см,	затем 30 мин. релаксации
»	» 0,42 см	затем опять растягивание без релаксации
»	» 0,88 см	

При растягивании подобной коллоидальной системы получается еще следующая форма повышения сопротивления, которая, во всяком случае для каучука, хорошо известна, но неизвестно, встречается ли она для всех мышц использованных нами видов. Это повышение сопротивления наступает, смотря по размерам, до которых мы растягиваем подобную систему. Для каучука это повышение сопротивления объясняют тем обстоятельством, что в течение растягивания мицеллы становятся одинаково направленными и сближаются одна с другой. Основное различие между повышением сопротивления и Schneepflugeffekt прежде всего в том, что Schneepflugeffekt зависит не от длины, до которой идет растягивание, но от скорости, с которой груз стремится произвести изменение формы. Затем не подлежит рассмотрению, как должны были бы частички переходить снова в свободное состояние при «отливе» без доставки энергии (сморщивание—только в теплоте) и если они в значительной степени притягиваются друг к другу.

Schneepflugeffekt защищает мускулатуру листка стенки metridium от чрезмерного растяжения тем, что растяжение более или менее внезапно будет прерываться: наступает явление, которое мы назвали для ноги «Umschlag». У Helix pomatia это повышение сопротивления может быть вызвано регулирующим влиянием педального ганглия. И у Helix встречается Schneepflugeffekt, но он далеко не так силен, как у metridium, и не вызывает, как правило, ясного Umschlag. Если сравнивать кривые растяжения ноги Helix, обладающей педальным ганглием, с соответствующей кривой ноги без педального ганглия, то нога с ганглием растягивается сначала гораздо скорее, чем таковая без ганглия. Но позже на каждой наступает Umschlag, так что обе кривые друг друга п е р е с е к а ю т. Что внезапно наступающее повышение сопротивления Umschlag здесь не является Schneepflugeffekt, следует из его непосредственного исчезновения после экстирпации педального ганглия.

Это же имеет значение для «Stretch reflex», вследствие которого сопротивление тонически укороченной скелетной мышцы позвоночного животного можно повысить потягиванием за сухожилие. Здесь также реакция исчезает после перерезки нерва. Мышца, изолированная от нервной системы, ведет себя как кусок неконтрактильной ткани, например, как кусок кожи[1].

[1] То же самое можно было бы встретить, например, когда актиния теряет при морском отливе компенсацию веса водой.

Коллоидальные свойства очень вязких, но вялых мышц metridium заменяют центральные влияния у Helix в связи с тем фактом, что мышцы Helix менее вялые, но также и менее вязкие.

Schneepflugeffekt—это пример регулирования, которое можно было бы назвать «кажущимся регулированием», так как приспособление к избыточной нагрузке происходит здесь не посредством особых регулирующих факторов, которые компенсируют вредное влияние, вызывая парадоксальное с физической точки зрения отношение. Если думать о дыхании как о примере истинного регулирования, то недостаток O_2 или избыток CO_2 должны были бы сами по себе уменьшать деятельность всех мышц. Из этого правила парадоксальным образом изъяты именно дыхательные мышцы, и только те, деятельность которых при недостаточном газообмене повышается. Здесь не достаточно простого каузального описания. К одному определенному конечному результату мы должны относить множество каузальных явлений, и потому имеем нужду в особом термине, а именно «регулирование». Под этим термином мы собираем специфическое взаимодействующих факторов, т. е. каузальные структуры.

Явления на каучуке можно сравнивать с явлениями на известном объеме газа: когда его сжимают, то он нагревается и оказывает сопротивление сжатию, как будто бы он хочет защититься от последнего,—это также есть только кажущееся регулирование. Можно описать явления, не употребляя термина «регулирование», в простом причинном отношении (связи).

Посредством Schneepflugeffekt мы можем как раз точно проследить изменения состояния коллоидальных структур наших мышц при пассивном изменении формы. В следующем сообщении я буду обсуждать достигнутые при помощи этого метода результаты.

Резюме

Были исследованы мышцы metridium dianthus и Helix pomatia и результаты сравнены с аналогичными наблюдениями на полосках каучука (невулканизированного и пластицированного). Получилась возможность широкого обобщения между тоническими свойствами мышц и вязкоэластическими свойствами каучука. Посредством «Schneepflugeffekt» мышца противостоит избыточному растяжению при тонической реакции на увеличение наполнения или давления в гастроваскулярном пространстве или в схизоцеле. У metridium действие большего груза может почти или полностью быть компенсировано, как это видно при сравнении кольца из листка стенки, нагруженного 5 г, с нагруженным 30 г, так что кривые текут параллельно одна другой. По прекращении отлива «Schneepflugeffekt» (пауза с фиксированием обоих концов мышцы на 40 мин.) расхождение между обеими кривыми в пять раз больше (в некоторых случаях разница еще больше), чем до паузы. Этот опыт можно с точно таким же результатом проделать с каучуком.

У очень тоничной и потому мало подвижной морской анемоны Schneepflugeffekt заменяет Umschlag (внезапное уменьшение растяжения), которое на мышце Helix с ее большей подвижностью и меньшей вязкостью осуществляется центром, регулирующим тонус. Во время Schneepflugeffekt частичная разгрузка мышцы или каучука имеет следствием более длинную горизонтальную часть кривой растяжения. По этому чисто горизонтальному ходу можно сделать заключение о сложной совместной работе мицеллярного напряжения и перемещения запруженной Schneepflugeffekt интермицеллярной жидкости, особенно, если притом предусматривают также возможность релаксации.

THE EXPLANATION OF TWO MYSTERIES AND ITS POSSIBLE SIGNIFICANCE

Walter B. Cannon

From the Laboratory of Physiology in the Harvard Medical School

Two mysterious phenomena were handed on from the physiologists of the nineteenth century to those of the twentieth century. These were the paradoxical pupillary reaction and the Vulpian phenomenon. In recent years these mysteries have been explained and the explanation has significance for future developments in physiology.

The Paradoxical Pupillary Reaction. It has long been known that when the dilator muscle of the iris, innervated by sympathetic fibres, has been paralyzed by removal of the superior cervical ganglion the pupil of the paralyzed side is more widely dilated under certain conditions than on the normal side or when the normal side has been freshly denervated. The phenomenon, seen by Budge in 1855, was reported by Schiff in 1868 as a «phénomène surprenant», and in 1900 Langendorf gave it the name «paradoxical pupillary dilation».

Although many explanatory theories were offered by various investigators, the first physiologist to make a careful analysis of the phenomenon and to start toward the modern understanding of it was Anderson (1903). He not only showed that the paradoxical effect occurred after excitement, dyspnea, anaesthesia and death, and that it was due to a local stimulation of the paralyzed radial fibres of the iris, but that it occurred also in the denervated nictitating membrane. These observations ruled out a number of the rather ill-conceived explanations which had been presented by earlier workers. Anderson attributed the paradoxical effect to an increased excitability of the denervated structures. He made no suggestion, however, regarding the nature of the exciting agent.

The next step was taken by Meltzer and Auer (1904) when they observed that a given dose of adrenaline caused a marked dilation of the pupil of a rabbit twenty-four hours after the superior cervical ganglion had been removed, and also a constriction of the blood vessels of the ear, whereas on the normal side there was no effect. In the cat they confirmed the observation on the iris after it had been denervated for two days. The report of the interesting observations by Meltzer and Auer was marred by an elaborately wrong explanation. Another step forward was made by Elliott in his famous paper of 1905 when he established the law which had been suggested by Lewandowsky (1898) and Langley (1901) that adrenaline mimics the action of sympathetic nerve impulses. He confirmed Meltzer and Auer's observations that the blood vessels and the dilator fibres of the iris when denervated become sensitive to adrenaline. He confirmed Langley's observation that the pilomotor muscles of the head and neck are sensitized by removal of the stellate ganglion, and he also noted sensitization of the denervated portion of the retractor penis muscle and of the nictitat-

ing membrane. In 1912 Elliott reported that slight excitement in a cat deprived of the superior cervical ganglion caused the paradoxical pupillary reaction to appear on the denervated side and that after removal of the adrenal glands the phenomenon was absent. This observation confirmed the fact reported in 1911 by Cannon and de la Paz that emotional excitement causes a discharge of adrenaline into the blood stream.

A further advance was made in 1935 when Hampel traced the course of increasing sensitivity of denervated smooth muscle. He found that the nictitating membrane became more and more sensitive during approximately the first week after removal of the superior cervical ganglion and continued to become more sensitive during the second week until a maximum was reached at the end of 14—16 days.

In 1921 Cannon and Uridil found that when sympathetic impulses reach the liver there passes off from this organ a substance which acts like adrenaline in causing a rise of blood pressure and acceleration of the denervated heart. Ten years later Cannon and Bacq (1931) found that such a substance could be produced by stimulation of sympathetic fibres in other parts of the body and that other indicators than the denervated heart could be made to respond to the substance (sympathin) given off from the stimulated region. These various facts indicate that when structures innervated by the sympathetic are deprived of their nerve supply they become sensitive to adrenaline, and that sympathetic impulses are mediated by an adrenine-like substance.

The Vulpian Phenomenon. In 1863 Vulpian reported the puzzling fact that if he sectioned the hypoglossal nerve and allowed time for it to degenerate stimulation of the lingual nerve which ordinarily has no effect causes a slow contraction. This was proved to be due to the fibres of the chorda tympani and was associated with the marked vasodilation of the blood vessels of the tongue, naturally resulting from chorda impulses.

A phenomenon similar to the Vulpian reaction was reported by Rogowicz in 1885. He severed the facial nerve and allowed time for degeneration. Thereupon stimulation of the cervical sympathetic induced a slow contraction of some of the facial muscles, notably the levator labii. Still another observation resembling the Vulpian phenomenon was one made by Sherrington in 1894. After cutting the motor fibres to the muscles of the hind leg of the cat and allowing time for degeneration, he stimulated the peroneal nerve and there resulted a slow contraction of the denervated muscles. Recently Hinsey and Cutting (1933) have shown that the contraction is actually due to a stimulation of sympathetic fibres in the nerve trunk.

At this point we may note that stimulation of the chorda tympani involves action of the parasympathetic system. We now know because of the classic experiments of Loewi (1921) and his collaborators that parasympathetic impulses are mediated by acetylcholine or a substance acting in all respects like that agent. We also know from the studies by Dale and his associates (1934a) that besides sympathetic fibres which have as a mediator sympathin there are others which are mediated by acetylcholine and which, therefore, are called cholinergic. Among these are some of the vasodilators (see Cannon and Rosenblueth, 1936). Furthermore, we know that denervated skeletal muscle contracts when acetylcholine is delivered to it in the blood stream, whereas the same dose of acetylcholine has no effect on normal skeletal muscle. Quite recently Simonart and Simonart (1935), and also Dale, Vogt and Feldberg (1936) have shown that by proper application of acetylcholine to normal skeletal muscle it can be made to contract vigorously. This phenomenon, together with the appearance of acetylcholine in the perfusate of tongue muscles, if the hypoglossal—

when made a pure motor nerve—is stimulated (Dale and Feldberg, 1934b) gives us reasons to suppose that normally acetylcholine may act as a mediator in the process of contraction of skeletal muscle in response to motor nerve impulses. If this supposition is correct we have evidence that striated muscle, naturally brought into action by acetylcholine, is rendered sensitive to acetylcholine when the muscle is denervated. The Vulpian phenomenon would, therefore, be explained by the local liberation of acetylcholine when parasympathetic or cholinergic sympathetic fibres, supplied to the blood vessels of muscles, are stimulated.

The Sensitization of Smooth Muscle to Acetylcholine. Smooth muscle is innervated not only by the sympathetic, but also by the parasympathetic and, as we have seen, parasympathetic impulses are mediated by acetylcholine. The question arises as to whether depriving smooth muscle of its parasympathetic nerve supply renders it sensitive to acetylcholine. This question was answered in observations made by Shen and Cannon (1936) in studies on the iris after removal of the ciliary ganglion. That operation paralyzes the pupilloconstrictor fibres. They found that although dilute acetylcholine has no effect on the normal iris it causes a marked constriction of the iris stripped of its parasympathetic nerve. They found also that eserin augments this effect as might be expected from the action of eserin in protecting acetylcholine from destruction by an esterase.

Thus far we have mentioned three sorts of denervation: severance of sympathetic fibres and parasympathetic fibres, distributed to smooth muscle, and motor fibres, distributed to skeletal muscle. In each case the structure denervated becomes sensitized to the natural chemical agent which stimulates its action. It would appear that there may be a general law that denervation increases the sensitiveness of structures to stimulation. Does this general rule or law prove true also of nerve cells?

The Sensitization of Denervated Neurones. It is reasonable to regard the outlying neurones with cell bodies in sympathetic ganglia as being innervated by the preganglionic fibres. These fibres deliver impulses to the ganglion cells, just as the postganglionic fibres deliver impulses to smooth muscle. Furthermore, as shown in 1933 by Kibjakow and later by Feldberg and Gaddum (1934), there is excellent evidence that in the transmission of nerve impulses from neurone to neurone in the superior cervical sympathetic ganglion a chemical agent is released which is like acetylcholine in its effects. Specifically the question is whether denervation of the ganglion cells by severance of preganglionic fibres would render them sensitive to acetylcholine.

Evidence on the question just raised has been brought forward by Cannon and Rosenblueth (1936). They employed the nictitating membrane as an indicator. After cutting the preganglionic fibres of the cervical sympathetic strand on one side in the cat, they waited at least a week for degeneration to occur. Then with use of dial anaesthesia they cut acutely the preganglionic fibres of the still intact cervical strand on the other side of the neck. After attaching both nictitating membranes to levers so that they would record simultaneously, they performed two tests. The first involved injection of acetylcholine intravenously. In preparation the adrenal glands were removed because they are stimulated by acetylcholine to secrete adrenine and that makes the nictitating membrane contract; atropine was injected to lessen the effects of acetylcholine on the blood pressure and on the membranes without influencing to an important degree the action on the ganglia; curare was injected in order to stop the eye movements which, as Duke-Elder (1930) has pointed out, are evoked by acetylcholine; and finally prostigmin was injected in order to prevent the destruction

of acetylcholine in the circulating blood. After these preliminary steps it was found that when acetylcholine was injected the nictitating membrane contracted on the side of the chronically denervated superior cervical ganglion and that on the other side it did not contract; or if somewhat larger doses were given there was a larger contraction on the former side than the latter. When both ganglia were removed, the phenomenon disappeared.

The second method used by Cannon and Rosenblueth was simpler. Pledgets of cotton wet with acetylcholine (1—10%) were applied directly to the exposed ganglia. After a brief latent period the nictitating membrane on the side of the chronically denervated ganglion sharply contracted whereas the membrane on the side of the freshly denervated ganglion did not move. As soon as contraction appeared the pledgets were removed and the ganglia washed with normal salt solution. The phenomenon could then be repeated. If both ganglia were removed and the pledgets of cotton wet with acetylcholine were placed in their former position there was no effect.

This demonstration of the increased sensitiveness of denervated neurones supports the idea of a general rule that denervation of structures renders them more sensitive to their natural stimulit. One might suppose that this result indicates that innervated structures require a certain amount of the natural stimulating chemical agent to be supplied to them in order that their response may be normal. If this agent is not supplied, one might suppose that they would become affected by smaller amounts than necessary in usual circumstances. There are illustrations of this relationship in the body; for example, thyroxine is more efficacious in raising the metabolism of a patient with myxedema than the metabolism of a normal individual; and insulin lowers the blood sugar more readily in a patient with diabetes than in a person not suffering from that disease. If this suggestion were the proper one, however, it would require the denervated organ to be specifically sensitive to the chemical agent which regularly operates, i. e. to the natural chemical mediator. That proves not to be true.

Another explanation for increased sensitiveness is that denervation causes an increased permeability of the cell membrane. Should that be the consequence of abolishing nerve impulses, a given amount of a chemical agent would enter the cells more rapidly, and therefore in a given time a larger concentration would appear within them, than would appear inside normal cells. The denervated structures would have then a lower threshold than the structures properly innervated. Furthermore, if this suggestion is correct, the greater permeability would allow a demonstration of increased sensitiveness to other stimulating agents than those, which are naturally acting. In fact, experimental evidence proves that the increased sensitivity is not specific. The chronically denervated superior cervical ganglion is especially responsive not only to acetylcholine, but also to potassium chloride. Smooth muscle likewise, when deprived of its parasympathetic nerves, is not only sensitized to acetylcholine, but also to pilocarpine, as Anderson pointed out; and denervated skeletal muscle, besides being sensitized to acetylcholine is especially responsive to nicotine, potassium chloride and quaternary ammonium compounds. In support of the view that denervation may alter the permeability of cell membranes is the observation that in denervated smooth muscle the electrical potentials resulting from contraction are smaller than in normal smooth muscle—a fact which might result from a lessened polarization of the membrane due to increased permeability.

Possible Significance for the Central Nervous System. The results obtained in studies on the transfer of nerve impulses from axones to effectors and from neurone to neurone are

highly suggestive of similar phenomena in the central nervous system (see Forbes, 1934). One of the most striking features of conduction in the central nervous system is forward conduction—from the sensory to the motor side, but not in the reverse direction. There is a similar forward conduction from preganglionic fibres to outlying neurones in the sympathetic. Nerve impulses started in the postganglionic fibres will not pass backwards into the preganglionic fibres. This phenomenon can be explained if we assume that the chemical agent appears at the end of axones and that dendrites are affected by the agent but do not produce it. The phenomenon of summation—the inefficiency of a single stimulus and the efficiency of multiple stimuli—could be explained on the assumption that a single stimulation produces an amount of the chemical agent insufficient to stimulate the motor cells of the reflex arc and that only after a series of stimulations there is a sufficient concentration to be effective. The phenomenon of r e c r u i t m e n t can likewise be explained, for with repetition of stimuli there would be an increasing concentration of the chemical agent and therefore an increasing number of agents involved in the response. Likewise reinforcement as a consequence of bringing to bear on a group of motoneurones impulses from different sources would also be readily explicable. Perhaps most striking of all is the possibility of accounting for after-discharge. The persistence of the state of excitation or the state of inhibition for some time after the stimulus, which induces the state has ceased to act, might naturally result from a relatively slow disappearance of the accumulated chemical agent which is acting on the motor cells. Is speculation going too far if the hint is offered that perhaps the spread of excitation and inhibition in the cerebral cortex, as shown in the classic experiments of Pavlov, may be a spread of a chemical substance? May it not be true that perhaps the slow «march» of an epileptic attack is likewise a diffusion of a chemical stimulant from point to point in the motor area?

It seems probable that the next step in the study of chemical mediation of nerve impulses will be taken in experiments on the central nervous system. It is of the utmost importance to know whether any fact which is typical of neural functions outside of the central nervous axis, is true for the functions inside. If we should obtain evidence that the processes occurring in the transfer of impulses from neurone to neurone in the brain are mediated by chemical substances, we might have important illumination of the dark mysteries of nervous disorder. There is here a strong challenge to physiological investigators.

REFERENCES

1. A n d e r s o n H. K. Journ. Physiol. *30*, 15 1903 Ibid. *33*, 414, 1905.—2. B r i d g e J. Ueber die Bewegung der Iris, Braunschweig pp. 127, 1855.—3. C a n n o n W. B. and Z. M. B a c q. Amer. Journ. Physiol., *96*, 392, 1931. —4. C a n n o n W. B. and D. de la P a z. Ibid., *28*, 64, 1911.—5. C a n n o n W. B. and A. R o s e n b l u e t h. Ibid., *116*, 409, 1936.—6. C a n n o n W. B. and J. E. U r i d i l. Ibid., *58*, 353, 1921.—7. D a l e H. H. and W. F e l d b e r g. Journ. Physiol., *81*, 40, 1934a. See D a l e, Ibid, *80*, 10 1933.—8. D a l e H. H. and W. F e l d b e r g. Ibid., *81*, 39 P. 1934 b.—9. D a l e H. H., W. F e l d b e r g and M. F o g t. Ibid., *86*, 353, 1936.—10. D u k e - E l d e r W. S. and P. M. D u k e - E l d e r. Proc. Roy. Soc., London, *107*, 332, 1930.—11. E l l i o t t T. R. Journ. Physiol., *32*, 401, 1905. Ibid., *44*, p. 374, 1912.—12. F e l d b e r g W. and J. H. G a d d u m. Ibid. *81*, 305, 1934.—13. F o r b e s A. 1934. Handbook of General Experimental Psychology, Worcester, p. 176.—14. H a m p e l C. W. Amer. Journ. Physiol. *111*, 611, 1935.—15. H i n s e y J. C. and C. C. C u t t i n g. Ibid. *105*, 535, 1933.—16. K i b j a k o w A. W. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol., *232*, 432, 1933.—17. L a n g e n d o r f O. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., *38*, 823, 1900.—18. L a n g l e y J. N., Journ. Physiol., *27*, 237, 1901.—19. L e w a n d o w s k y M., Centralbl. f. Physiol., *12*, 599, 1898.—20. L o e w i O., Pflueger's Arch. f. ges. Physiol., *189*, 239, 1921.—21. L o e w i O. and E. N a v r a t i l, Ibid., *214*, 678, 689, 694, 1925.—22. M e l t z e r S. J. and C. M. A u e r, Amer. Journ. Physiol., *12*, 28, 37,

1904.—23. Rogowicz N. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol., *36*, 1, 1885.—24. Schiff M, 1868. Giorn. di Sci. Naturali ed Econ., *4*, reprinted in Schiff's Beiträge zur Physiologie, Lausanne, *iii*, 118, 1896.—25. Shen S. C. and W. B. Cannon, Chinese Journ. Physiol., *1*, 359, 1936.—26. Sherrington C. S., Journ. Physiol., *17*, 211, 1894.—27. Simonart A. and E. F. Simonart, Arch. internat. de Pharmacodyn., *49*, 302, 1935.—28. Vulpian A., Compt.-rend. Acad. des Sci., *76*, 146, 1873.

ОБЪЯСНЕНИЕ ДВУХ РАНЕЕ МАЛО ПОНЯТНЫХ ЯВЛЕНИЙ И ИХ ВОЗМОЖНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Walter B. Cannon

From the Laboratory of Physiology in the Harvard Medical School

Два весьма мало понятных феномена были переданы физиологами прошлого века физиологам XX столетия, а именно парадоксальная зрачковая реакция и феномен Vulpian. В последние годы эти явления получили объяснение, которое, несомненно, окажет влияние на дальнейшее развитие физиологии.

Парадоксальная зрачковая реакция. Весьма давно было известно, что при удалении верхнего шейного симпатического узла и наступающем в этих условиях параличе иннервируемой симпатическими волокнами мышцы, расширяющей зрачок, зрачок оказывается на парализованной стороне при известных условиях более расширенным, чем на нормальной стороне или чем в том случае, если нормальная сторона свежеденервирована. Этот феномен, отмеченный Budge в 1855 г., был описан Schiff в 1868 г. под названием «phènomène suprenant»; в 1900 г. Langendorff дал ему название «парадоксальной зрачковой реакции».

Хотя многочисленные исследователи неоднократно предлагали самые разнообразные теории для объяснения этого явления, мы все же должны считать, что первым физиологом, который произвел тщательный анализ этого феномена и дал начало современному пониманию его, был Anderson (1903); он не только показал, что парадоксальный эффект наступает в результате общего возбуждения, а также под влиянием диспноэ, анестезии и при смерти, и что он является результатом местного раздражения парализованных радиальных волокон радужной оболочки, но также и то, что это явление имеет место и в денервированной мигательной оболочке. Данные Anderson сразу же исключили целый ряд неудачных объяснений этого явления, предложенных более ранними исследователями. Указанный автор приписал парадоксальный эффект повышенной возбудимости денервированных образований; однако он не высказал никаких предположений относительно природы возбуждающего агента.

Следующий шаг в этом направлении был сделан Meltzer и Auer (1904), которые показали, что определенные дозы адреналина вызывают у кролика через сутки после одностороннего удаления верхнего шейного узла значительное расширение зрачка и сужение кровеносных сосудов уха на одноименной стороне, в то время как на нормальной стороне этого действия адреналина не наступает; в опытах на кошках они отметили такое же действие адреналина на зрачок после предшествовавшей на 2 суток денервации радужной оболочки. Сообщение результатов этих весьма интересных исследований было обесценено совершенно ошибочным толкованием фактического материала. Другой крупный шаг был сделан в этом отношении Elliott в его известной вышедшей в 1905 г. работе, в которой он сформулировал закон относительно того, что действие адреналина подобно действию симпатических импульсов, т. е. уточнил взгляд, который был предположительно высказан Lewandowsky (1898) и Langley

(1901). Elliott подтвердил данные Meltzer и Auer относительно того, что кровеносные сосуды и мышечные волокна m. dilatator inidis становятся после денервации чувствительными к адреналину; далее он подтвердил наблюдения Langley, а именно, что пиломоторные мышцы головы и шеи становятся чувствительными к адреналину после удаления gangl. stellatum, и отметил, что денервированная часть m. retractor penis и третье веко становятся чувствительными к адреналину. В 1912 г. Elliott сообщил, что у кошки, лишенной одного верхнего шейного узла, под влиянием умеренного общего возбуждения на стороне операции появляется парадоксальная зрачковая реакция и что в случае предварительной экстирпации обоих надпочечников эта реакция отсутствует. Это последнее наблюдение подтвердило данные Cannon и de la Paz (1911) относительно того, что при эмоциональном возбуждении происходит усиленное выделение адреналина в кровь.

Весьма значительный успех был достигнут в 1935 г., когда Hampel установил кривую повышения чувствительности денервированных гладких мышечных волокон по отношению к адреналину; он обнаружил, что чувствительность мигательной перепонки по отношению к адреналину постепенно увеличивается в течение первой недели после удаления верхнего шейного узла, что это увеличение усиливается в течение второй недели и что на 14—16-й день после операции чувствительность достигает максимума.

В 1921 г. Cannon и Uridil обнаружили, что при поступлении симпатических импульсов в печень в ней образуется вещество, обладающее действием, подобным адреналину в том отношении, что оно имеет способность вызывать подъем кровяного давления и учащение ритма деятельности денервированного сердца; 10 лет спустя Cannon и Bacq (1931) обнаружили, что такого рода вещество образуется при раздражении симпатических нервных волокон также и в других частях организма и что в соответственных опытах может быть показано, что и другие индикаторы, кроме денервированного сердца, могут дать соответственные эффекты под влиянием упомянутого вещества (симпатина), выделяемого в районе раздражения. Все эти разнообразные факты свидетельствуют о том, что при денервации органических структур, иннервируемых симпатической нервной системой, они становятся чувствительными к адреналину и что передача симпатических импульсов осуществляется при участии какого-то адреналиноподобного вещества.

Феномен Vulpian. В 1863 г. Vulpian сообщил о поразительном факте, а именно, что после перерезки и дегенерации подъязычного нерва раздражение язычного нерва, которое в нормальных условиях никакого видимого действия не обнаруживает, вызывает медленное сокращение языка; он приписал этот эффект волокнам chordae tympani и поставил это явление в связь со значительным расширением кровеносных сосудов языка, которое обычно является результатом нервных импульсов, возникающих в chorda tympani.

В 1885 г. Rogowicz сообщил о феномене, который во многом походил на явление, описанное Vulpian; указанный автор производил перерезку лицевого нерва и выжидал некоторое время, в течение которого происходила дегенерация; если затем производилось раздражение шейного симпатического нерва, то отмечались сокращения некоторых мышц лица, особенно m. levatoris labii. Сюда же следует отнести еще одно явление, которое имеет сходство с феноменом vulpian и было отмечено Sherrington в 1894 г., а именно, что после перерезки у кошки двигательных нервных волокон, иннервирующих заднюю конечность, и после перерождения их, раздражение n. peronei вызывает медленное сокращение денервированных мышц; в последние годы Hinsey a. Cutting (1933) доказали, что это

сокращение действительно является результатом раздражения симпатических нервных волокон, содержащихся в упомянутом нервном стволе.

В связи с изложенным необходимо также напомнить тот факт, что в результате раздражения chordae tympani приводится в действие парасимпатическая система. Благодаря классическим исследованиям O. Loewi (1921) и его сотрудников нам в настоящее время известно, что передача парасимпатических импульсов происходит посредством ацетилхолина или какого-то вещества, обладающего во всех отношениях теми же свойствами, как ацетилхолин. Далее, в результате исследований Dale и его сотрудников (1934) нам известно, что, кроме симпатических нервных волокон, действие которых передается посредством симпатина, имеется другая группа нервных волокон, при раздражении которых происходит образование ацетилхолина и которые в соответствии с этим обозначаются как холинергические нервные волокна; к этой группе принадлежат некоторые сосудорасширители (ср. Cannon a. Rosenblueth, 1936). Мы располагаем также сведениями относительно того, что денервированная скелетная мышца при поступлении в нее с кровотоком ацетилхолина обнаруживает сокращение, хотя то же количество ацетилхолина не оказывает никакого действия на нормальную поперечнополосатую мышцу. Совсем недавно Simonart и Simonart (1935), а также Dale, Vogt и Feldberg (1936) показали, что при известных условиях под влиянием ацетилхолина может наступить весьма сильное сокращение нормальной скелетной мышцы. Эти явления, а также и то обстоятельство, что при определенных условиях в промывной жидкости, оттекающей от языка под влиянием раздражения подъязычного нерва, появляется ацетилхолин (Dale a. Feldberg, 1934), дают достаточные основания для предположения, что в нормальных условиях ацетилхолин может играть роль передатчика в процессе сокращения скелетной мышцы в ответ на приток двигательных нервных импульсов. Если все изложенное соответствует истинному положению дела, то мы получаем известное подтверждение того, что поперечнополосатая мышца, которая в обычных условиях приводится в деятельное состояние под воздействием ацетилхолина, становится после денервации особенно чувствительной по отношению к ацетилхолину. Таким образом, феномен Vulpian смог бы получить такое объяснение, что в данном случае имеет место локальное освобождение ацетилхолина во время раздражения парасимпатических или холинергических симпатических нервных волокон, снабжающих кровеносные сосуды мышц.

Повышение чувствительности гладких мышц по отношению к ацетилхолину. Гладкие мышцы получают иннервацию не только из симпатической, но также и из парасимпатической системы; при этом передатчиком парасимпатических импульсов является, как мы видели, ацетилхолин. Тогда должен был естественным образом возникнуть вопрос, повышается ли чувствительность гладких мышц по отношению к ацетилхолину в случае лишения их парасимпатической иннервации. Ответ на этот вопрос был получен в результате исследований, произведенных Shen и Cannon (1936) над зрачком после удаления цилиарного узла. В результате этой операции наступает паралич мышечных волокон, служащих для сужения зрачка. Указанные авторы нашли, что слабые растворы ацетилхолина, не оказывающие в нормальных условиях никакого действия на зрачок, вызывают заметное сужение зрачка после лишения соответственных мышц парасимпатической иннервации; этими же авторами было отмечено, что эзерин в значительной мере усиливает указанное действие ацетилхолина, как это и следовало ожидать на том основании, что эзерин предохраняет ацетилхолин от разрушения его эстеразой.

До настоящего времени мы рассмотрели три вида денервации, а именно, нарушение целости симпатических и парасимпатических волокон, снабжающих гладкую мышцу, и перерезку двигательных нервных волокон, иннервирующих скелетную мышцу. В каждом из разобранных случаев можно было отметить, что чувствительность денервированной мышцы по отношению к тому естественному агенту, который приводит данную мышцу в действие, в значительной мере повышается. Таким образом, создается впечатление, что возможно установление общего закона относительно повышения чувствительности структур по отношению к раздражению в результате денервации. Тогда естественно возникает вопрос, может ли быть распространено это правило, или этот закон, также и на нервные клетки.

Повышение чувствительности денервированных нейронов. Вполне допустимо рассматривать удаленные от центра нейроны, клеточные тела которых находятся в симпатических узлах, как элементы, иннервируемые преганглионарными волокнами; эти волокна доставляют импульсы к ганглионарным клеткам, точно так же как постганглионарные волокна доставляют импульсы к гладким мышцам. Кроме того, необходимо отметить, что в настоящее время мы располагаем, как это показали сначала Кибяков в 1933 г., а позднее Feldberg и Gaddum (1934), указаниями на то, что при передаче нервных импульсов с нейрона на нейрон в верхнем шейном симпатическом узле происходит освобождение химического вещества, которое по своему действию имеет большое сходство с ацетилхолином. Таким образом, возникает частный вопрос, происходит ли в результате денервации ганглионарных клеток путем перерезки преганглионарных нервных волокон повышение чувствительности этих клеток по отношению к ацетилхолину.

Результаты исследований Cannon и Rosenblueth (1936) дают некоторые указания, относящиеся к только что затронутому вопросу. Эти авторы пользовались в качестве индикатора третьим веком; после перерезки у кошки преганглионарных волокон шейной симпатической цепочки на одной стороне они выжидали по крайней мере неделю с целью дождаться перерождения; затем, пользуясь диаловым наркозом, они в условиях острого опыта перерезали преганглионарные волокна шейной симпатической цепочки на другой стороне и, соединив третье веко той и другой стороны с отдельными рычажками с целью получения одновременной записи, производили два испытания.

В первой серии опытов производилось внутривенное введение ацетилхолина. При этом предварительно удалялись оба надпочечника, так как они под влиянием ацетилхолина начинают усиленную продукцию адреналина, которая влечет за собой сокращение третьего века; чтобы уменьшить влияние ацетилхолина на кровяное давление и на третье веко, не изменяя, по возможности, его действия на симпатические узлы, животным вводился атропин; для того чтобы остановить движения глаз, которые, как показал Duke-Elger (1930), могут быть вызваны ацетилхолином, производилось введение кураре; и, наконец, с целью предотвратить разрушение ацетилхолина в циркулирующей крови, производилось введение простигмина. После всех этих предварительных мероприятий можно было обнаружить, что в результате введения ацетилхолина наступает сокращение третьего века на той стороне, на которой была произведена предварительная денервация верхнего шейного узла, и что на другой стороне, на которой эта денервация производилась в день острого опыта, сокращение третьего века отсутствовало; если же ацетилхолин применялся в несколько больших количествах, то на предварительно денервированной стороне сокращение третьего века было более сильным, чем на кон-

трольной стороне. После удаления обоих верхних шейных симпатических узлов это явление исчезало.

Вторая относящаяся сюда серия опытов отличалась значительно большей простотой. В этом случае производилось прикладывание кусочков ваты, смоченной ацетилхолином (1—10% растворы), непосредственно на обнаженные симпатические узлы. В этом случае после непродолжительного латентного периода наступало сильное сокращение третьего века на той стороне, на которой верхний шейный узел был удален за неделю до опыта; на той же стороне, на которой удаление верхнего шейного узла было произведено в день опыта, сокращения не наступало. В каждом опыте нами был проделан следующий контроль: как только отмечалось заметное сокращение третьего века, мы удаляли кусочки ваты, смоченной ацетилхолином, и промывали шейные симпатические узлы нормальным солевым раствором; при повторном локальном применении ацетилхолина снова выступал упомянутый эффект; в том же случае, если оба шейные узла подвергались экстирпации и кусочки ваты, смоченной ацетилхолином, помещались на то же место, как и при целости шейных узлов, указанный эффект не наступал.

Только что разобранное явление, указывающее на повышение чувствительности денервированных нейронов, может служить в качестве подтверждения положения об общем правиле, что денервация делает ткани более чувствительными к естественным раздражителям их. На основании полученных экспериментальных данных можно было бы сделать предположение, что образования, имеющие нормальную иннервацию, требуют поступления известного количества естественного химического раздражающего вещества для того, чтобы ответная реакция могла протекать нормально, и что в том случае, если образование этого вещества не имеет места, эти образования реагируют на меньшие количества раздражающего вещества, чем это имеет место в нормальных условиях. Известные указания на такого рода отношения имеются; так, например, тироксин оказывает более сильное влияние на величину обмена у лиц, страдающих микседемой, чем у здоровых людей; точно так же инсулин более быстро вызывает понижение кривой сахара в крови у диабетиков, чем у здоровых людей. Однако, если высказанное предположение было бы действительно правильным, мы имели бы основание ожидать, что денервированные органы обнаруживают специфическое повышение чувствительности по отношению к тому химическому веществу, которое в норме вызывает деятельное состояние, т. е. по отношению к естественному химическому медиатору. На самом же деле мы сталкиваемся с иным явлением.

Другое объяснение повышенной чувствительности после денервации заключается в допущении возможности повышения проницаемости клеточной оболочки. Если последствие прекращения поступления нервных импульсов, действительно, сказывается в увеличении проницаемости, то определенное количество химического вещества должно поступать в клетки в более короткий срок; вследствие этого в течение определенного промежутка времени концентрация этого вещества внутри клеток должна становиться большей, чем внутри нормальных клеток; таким образом, порог раздражения денервированных органов должен быть ниже, чем органов с ненарушенной иннервацией. Кроме того, необходимо отметить, что в случае правильности высказанного взгляда на изменение проницаемости в сторону повышения ее должна была бы иметь место возможность показать, что чувствительность клеток повышена не только по отношению к обычно действующему раздражителю, а также и по отношению к другим раздражающим агентам. Экспериментальные данные, действительно, свидетельствуют о том, что повышение чувствительности не отличается специфичностью: денервированный верхний шейный сим-

патический узел отличается повышенной реактивностью не только по отношению к ацетилхолину, но также и по отношению к другим веществам, например, к хлористому калию. Равным образом и гладкие мышцы, лишенные парасимпатической иннервации, оказываются, по данным Anderson, чувствительными не только к ацетилхолину, но также и к пилокарпину; денервированная скелетная мышца, отличающаяся повышенной чувствительностью к ацетилхолину, оказывается очень чувствительной также и к никотину, хлористому калию и аммиачным соединениям. В качестве подтверждения правильности предположения, что денервация изменяет проницаемость клеток, может служить тот факт, что электрические потенциалы, имеющие место при сокращении, отличаются в денервированной гладкой мышце меньшим размером, чем в нормальной гладкой мышце, т. е. такое явление, которое может быть результатом уменьшения поляризации клеточной оболочки, обусловленной повышенной проницаемостью.

Возможное значение разбираемого явления для деятельности центральной нервной системы. Данные, полученные в результате исследований относительно передачи нервных импульсов с аксонов на эффекторные органы, а также с одного нейрона на другой, делают весьма правдоподобным предположение, что подобные явления имеют место также и в центральной нервной системе (ср. Forbes, 1934). Одной из наиболее характерных черт проведения возбуждения в центральной нервной системе является передача возбуждения от афферентных элементов к моторным, но не в противоположном направлении. Подобная направленность проведения возбуждения имеет место также и в симпатической нервной системе, где возбуждение распространяется с преганглионарных волокон на отдаленные от центра нейроны; нервные импульсы, возникающие в постганглионарных волокнах, не могут получить распространения в обратном направлении, т. е. они не могут распространиться на преганглионарные волокна. Это явление может быть объяснено таким образом, что химическое вещество появляется в окончаниях аксонов и оказывает действие на дендриты, которые, однако, не образуют его. Явление суммации, т. е. отсутствие эффекта при одиночном и наличие действия при повторном раздражении, могло бы найти себе объяснение таким образом, что при одиночном раздражении химический агент образуется в количестве, не достаточном для раздражения двигательных клеток рефлекторной дуги, и что только под влиянием повторных раздражений концентрация этого вещества достигает такой степени, которая оказывается достаточной для получения эффекта. Явление постепенного вовлечения в действие мотонейронов (recruitment) может быть объяснено подобным же образом, так как при повторении раздражений должно иметь место увеличение концентрации химического вещества, что в свою очередь должно обусловить увеличение числа элементов, принимающих участие в рефлекторном ответе. С этой же точки зрения было бы весьма легко объяснимым также и явление усиления действия (reinforcement) как результат того, что на одну и ту же группу мотонейронов падают импульсы из различных источников. Однако наиболее убедительной могла бы явиться приложимость этой точки зрения для объяснения явлений последействия (after-discharge); то обстоятельство, что состояние возбуждения, или состояние торможения, продолжает сохраняться в течение некоторого времени после того, как раздражитель, вызвавший это состояние, перестает действовать, может быть естественным следствием относительно медленного исчезновения образовавшегося химического агента, действующего на моторные нервные клетки. Будет ли излишне смелым предположение, что, быть может, и то распространение возбуждения и торможения по коре больших полушарий головного мозга, кото-

рое было отмечено в классических опытах И. П. Павлова, является распространением химического вещества? Разве можно счесть совершенно неправдоподобным предположение, что и медленное развитие эпилептического приступа является результатом распространения химического раздражителя с одной точки двигательной области коры на другую?

Весьма вероятно, что следующий шаг в изучении химической передачи нервных импульсов будет сделан в том направлении, что будут поставлены опыты с центральной нервной системой. Крайне важно точно установить, насколько каждое явление, типичное для нервной деятельности вне пределов центральной нервной системы, является характерным также и для деятельности самой центральной нервной системы. В том случае, если мы, действительно, получим убедительные доказательства того, что процессы, касающиеся передачи импульсов в головном мозгу с одного нейрона на другой, осуществляются за счет химических веществ, мы сможем получить и ясное представление о таинственных до настоящего времени нервных расстройствах. В этом отношении перед физиологом открывается широкое поле для исследований.

THE SIGNIFICANCE OF APPETITE

E. P. Cathcart

Regius Professor of Physiology, University of Glasgow

One of the axioms which must be borne in mind when an adequate diet has to be designed for any group of people is that it should conform so far as possible to the dietary habits of the group to be fed. This does not mean of course that there should be a rigid adherence to a dietary scheme, which is obviously unsound. But it does mean that, when drawing up any scheme of dieting, the known likes and dislikes, the appetite indeed, of the group should receive adequate consideration. There is unquestionably a certain amount of truth in the statement, although some have argued that Sir William Roberts (1) overstressed his case when he wrote that: «The generalised food customs of mankind are not to be viewed as random practices adopted to please the palate or gratify an idle or vicious appetite. These customs must be regarded as the outcome of profound instincts which correspond to important wants of the human economy. They are the fruit of a colossal experience accumulated by countless millions of men through successive generations».

Of course such a statement raises a number of very important points. It would suggest for instance that the demands of the palate always reflect actual physiological needs. What part indeed do hunger and normal appetite play? Do they give any index of actual need? The momentous work of Pavlov on psychic secretion of the various digestive juices certainly placed appetite on a very strong physiological foundation and gave it a new importance. The amount of evidence in favour of the part played by appetite to be gleaned from every-day dietaries, especially when ordinarily the foodstuffs consumed are varied, is very small. Yet the mere fact that the majority of mankind seem to dislike living on a monotonous diet may not be wholly ascribed to a wilful palate. Part of the demand for variety can, of course, be ascribed to the fact that, in the case of many city dwellers, particularly those engaged in office work, the appetite is jaded. Hence arises the main demand for condiments and sauces as adjuvants to the meal.

Sherman (2) discusses the part played by appetite at some length. He writes «Observation... shows, that man or other animals when eating varied food under the unrestricted guidance of hunger and appetite tend to take such quantities as are proportioned to the energy requirement, whether or not this amount meets also the requirements as to each of the substances known to be necessary in nutrition». Further on he qualifies the statement «more often will the indvidual appetite prove an inadequate guide to such a quantitative combination of the different types of food as shall lead to a well-balanced intake of each of the many essential food constituents. Here the customs and traditions which govern the food economics of the household and which undoubtedly to some extent reflect the accumulated experience of the race serve an extremely important purpose in checking the caprices of the palate and guiding the individual into food habits which are more likely to conform to actual needs than are the dictates of the individual appetite». «Even if these traditions represented the experience of past generations

to the fullest imaginable extent, they could not be expected to guide us in the use of foods which were not available to our predecessors but have now within a generation become a common part of the dietary». This contention of Sherman's is only in part true as the great bulk of the average diet to day is still composed of items, different, it is admitted, often in quality and even in quantity which were predominant in the fare of our forefathers.

But the evidence that «appetite» indicates a physiological need is very conclusive where there is an actual shortage in the diet. The outstanding case is of course the demand for salt among peoples whose diet is in the main vegetarian. It would also seem to be true in cases of pica, which may occur in for example pregnancy, when there is a demand for calcium. It must at the same time be admitted that there are often other forms of apparently perverted appetites which do not have such a clean-cut physiological explanation. Again in normal life, whether it be due to custom or palate, or some obscure instinct of physiological need, or in part all three operating to a common end, there is no question but that certain combinations of food-stuffs commonly consumed do form sound well balanced items of the diet. Thus it is regarded as the right and proper thing that vegetables should be eaten with meat and, in Scotland at least, that milk is a proper concomitant of porridge. Such combinations are apparently instinctively adopted, although there is a most excellent physiological reason, which fully justifies such «instincts», viz. the prevention of any gross disturbance of the acid-base balance in the various tissues and tissue fluids of the organism. The ash—the mineral constituents—of meat or oatmeal which is liberated on the complete digestion and utilisation of these food-stuffs in the body gives rise to an acid residue, whereas the mineral residues of the vegetable food-stuffs and of milk are definitely alkaline. Hence a neutralisation, complete or partial as the case may be, is achieved by these natural constituents of the ingested food-stuffs without having to make an unnecessary drain upon the acidic or basic reserve stores of the body to restore the optimum reaction of the tissue fluids.

Whether the capacity be «instinct» or not to me one of the most astonishing features in the various dietary surveys made under my direction is the remarkable unguided choice of food-stuffs made by house mothers who have no interest in our knowledge of scientific rationing, by which the diets freely selected by them, with their limited purses, contain such a regular balance of protein, fat and carbohydrate. It is possible to understand how the energy intake is dictated by need, but what «instinct» is it that guides them to provide approximately 11% of this energy requirement from protein sources? In the 154 families of the St. Andrews study for example the average percentage ranged only between 11.4% and 10.7%.

Among the lower animals who for the most part have to exist on a much more monotonous type of diet than has man, the effect of deprivation of some essential mineral substance is of course much more marked. It is only necessary here to recall the need of «salt licks» and the many other types of mineral shortage recorded in various parts of the world where (vide Orr) (3) the animals «instinctively» make the proper choice of material when the opportunity to make up the particular deficiency occurs, e. g., the chewing of bones by cattle suffering from «lamsichte» (a disease of South African cattle), where a shortage of phosphorus is the primary cause of the disease. But in the lower animals «instinct» is not confined to the eating of strange unnatural materials which may make good a very real mineral deficiency. Cowgill (4) has shown, fairly conclusively that dogs do when left to themselves select more or less a diet suited to their needs. He allowed a group of dogs to eat ad libitum a «perfect» synthetic diet, the amounts consumed being carefully measured. At first they ate all the food until a definite body weight different for each animal was reached. Thereafter the daily intake fluctuated widely but body

weight was kept wonderfully constant. A group of the dogs was next offered daily measured amounts of another «perfect» diet which differed from the first in yielding more energy per unit weight. Under these conditions this group of dogs, although they consumed smaller amounts of food, ingested approximately the same number of calories or amount of energy as in the first experiment. Cowgill calls this instinctive maintenance of body weight and nutritive state «caloric adjustment». He found that when he calculated the energy intake of dogs of varied size, based on the common unit of body surface area, they had all approximately the same intake.

Evvard (5), in a most interesting paper in which he discusses the appetite of swine as an indication of physiological needs states explicitly that when given a perfectly free choice the «appetite of the pig appears to be a very good guide as to its bodily needs». He goes on to say that «when the appetite is given full control of what shall be eaten, it is surprising to note how the pigs naturally select the specific feeds which swine herdsmen have long since approved as of the best, and, what is equally surprising, the pigs show marked avoidance of those feeds usually considered as ill adapted to swine». This selection which the pigs exercised was not simply a matter of choosing food-stuffs which pleased their palate, as Evvard also found that in the case of calcium carbonate young pigs, allowed free choice, chose «most optimum amounts». The same physiological power of selection is also shown by rats and mice. Thus Mitchell and Mendel (6) found that these small animals «in their choice of foods even between «synthetic» mixtures which appear to the senses to be essentially alike... make selections which are as a rule advantageous for their nutritive condition. The choices made tended to promote normal growth in the young and maintenance in the adult even though the proportion of the foods eaten varied with the individual». These results were in complete harmony with the conclusions, reached in a previous series of experiments by Osborne and Mendel (7), who then stated that «the desire of a young animal for food is something more than the mere satisfaction of calorific needs. The demand made by the growth impulse must be met by a food of the proper chemical constitution». Contrary ot what might have been expected, in the above mentioned experiments of Mitchell and Mendel the young animals selected smaller proportions of protein in their diets than did the older ones.

Can man be regarded, so far as his dietary habits are concerned, as being more irrational than the lower animals? Although Sir W. Roberts' statement must in a world like ours be accepted with a wide margin of error yet there is in my opinion clear evidence that the dietary habits and instincts of the average man deserve more consideration than they receive at the hands of some food reformers.

This conclusion is, at least in part, substantiated by an interesting comparative analysis by Greenwood (8). In a critical discussion of the statistical aspects of the problem of national nutrition he recently drew attention to a very interesting fact which seems to me to be intimately related with this capacity to limit, even when there is apparently a relative degree of freedom in expenditure, the energy intake irrespective of the actual nature of the food-stuffs consumed. Greenwood in this particular study contrasted the average energy intake level of the St. Andrews population with that, obtained by a very different method of investigation, of 100 families in Vienna, studied by Enghof and Wastl (9). He found the average annual income per man of the St. Andrews families (10) to be equivalent to approximately 1 872 Austrian shillings per annum, whereas the annual income of Viennese households was in actual fact 1 833. Further the Scottish families were found to expend on the average 48.4% of their income on food and the Austrian families 47.5%. When this is translated into food intake the mean caloric intake in Austria was 3 279 calories per man per day with 94.7 g protein, whereas the

St. Andrews families received 3011 calories and 81.5 g protein per day. Certainly a large part even of this remarkably small difference, may be explained away as we allowed in our study for waste, i. e. our figures are nett as they refer to food actually consumed, whereas the Viennese data are gross as they were taken from housekeeping books. The apparent resemblance is most striking, but it must be remembered, that we are, so to speak, only looking at the husk of the problem. As Greeenwood himself remarked «the superficial similarity of St. Andrews and Vienna is produced by throwing an arithmetical veil over both populations: that veil conceals diversities, which may be of the highest importance». Nevertheless the fact remains that two very different populations living on very different food-stuffs, with fredom of choice in food, seem to be able instinctively to limit their energy intakes to a like level.

LITERATURE

1. Roberts, Lectures on Dietetics and Dyspepsia, London 1886.—2. Sherman, Chemistry of Food and Nutrition, New York, 1930.—3. Orr, Minerals in Pastures and their Relation to Animal Nutrition, London, 1929.—4. Cowgill, Amer. Journ. Physiol., *85*, 45, 1928.—5. Evvard, Proc. Iowa Acad. Science, *22*, 278, 1915.—6. Mitchell and Mendel, Amer. Journ. Physiol., *58*, 211, 1921.—7. Osborne and Mendel, Journ. Biol. Chem., *35*, 19, 1918.—8. Greenwood, Report XXII Session Internat. Instit. of Statistics, London, 1934.—9. Enghoff and Wastl, Skand. Arch. f. Physiol., *67*, 47, 1933.—10. Cathcart and Murray, A study in Nutrition. An enquiry into the diet of 154 families of St. Andrews, Med. Res. Council Report No. 151, London.

ЗНАЧЕНИЕ АППЕТИТА

E. P. Cathcart

Regius Professor of Physiology, University of Glasgow

Одна из аксиом, о которой необходимо помнить при назначении подходящей диэты для какой-либо группы людей, заключается в том, что эта диэта, по возможности, должна соответствовать привычному питанию этих групп. Это, конечно, не значит, что необходимо буквально придерживаться какой-либо диэтической схемы, так как это было бы, очевидно, мало полезно. Но это значит, что при составлении диэтической схемы необходимо в достаточной мере учитывать любимые и нелюбимые блюда, аппетит данной группы людей. В этом утверждении, есть, несомненно, определенная доля истины, хотя некоторые и доказывали, что William Roberts (1) преувеличил значение этого факта, когда писал, что «на ставшие общими пищевые привычки человечества нельзя смотреть, как на случайные навыки, усвоенные для ублажения или удовлетворения вялого или порочного аппетита. Эти навыки должны рассматриваться как результат проявления глубоких инстинктов, которые отвечают важным потребностям человеческой экономики. Они являются плодом огромного опыта, накопленного несчетными миллионами людей из поколения в поколение».

Без сомнения, такое утверждение порождает ряд очень важных вопросов. Так, например, оно допускает, что вкусовые требования всегда отражают подлинные физиологические нужды. Какую же роль, действительно, играют голод и нормальный аппетит? Являются ли они показателями истинной потребности? Столь значительные слова Павлова о «психической» секреции различных пищеварительных соков, несомненно, подвели под аппетит очень серьезную физиологическую базу и придали этому понятию новое значение. Количество фактов, свидетельствующих о роли аппетита и могущих быть собранными при рассмотрении каждодневного стола, особенно в обычных условиях варирования пищевых продуктов, очень невелико. Однако самый факт, что большинство людей не любит однообразной пищи, не может быть целиком приписан капризному вкусу. Частично эта потребность в разнообразии может, конечно, быть приписана тому факту, что

у большинства обитателей города, особенно занимающихся конторским трудом, аппетит притуплен. Отсюда возникает основная потребность в приправах и соусах как ингредиентах, способствующих питанию.

Sherman (2) довольно подробно разбирает роль, которую играет аппетит. Он пишет: «Наблюдения... показывают, что в условиях, когда человек или животное ест разнообразную пищу, подчиняясь лишь велениям голода или аппетита, он всегда стремится потребить количества пищи, пропорциональные энергетическим запросам, независимо от того, соответствует ли это количество потребностям организма в отдельных веществах, необходимых для питания». Далее он развивает свое положение: «Чаще всего, руководствуясь индивидуальным аппетитом, нельзя составить такое количественное сочетание различных видов пищи, которое привело бы к хорошо сбалансированному потреблению каждого из важнейших пищевых ингредиентов. Здесь обычно и традиции, управляющие пищевой экономикой домашнего хозяйства и, без сомнения, до некоторой степени отражающие накопленный опыт поколений, являются весьма важным средством для обуздывания капризов вкуса и для привития индивидууму пищевых навыков, которые, повидимому, более соответствуют действительным нуждам организма, чем те, которые продиктованы индивидуальным аппетитом». «Даже если традиции отражают опыт прошлых поколений с предельной полнотой, нельзя ожидать, чтобы эти традиции руководили нами при употреблении пищи, которая не была доступна нашим предкам и лишь теперь, в наше поколение, стала обычной составной частью пищевого рациона». Это утверждение Sherman правильно лишь частично, ибо огромная часть средней современной диэты попрежнему состоит из тех же продуктов, которые преобладали в меню наших праотцов, хотя бы и с некоторыми количественными и качественными изменениями.

Но тот факт, что «аппетит» является показателем физиологической потребности, очень убедителен в тех случаях, где налицо действительное сокращение пищевого рациона. Показательной, например, является потребность в соли у людей, питающихся преимущественно вегетарианской пищей. То же самое, повидимому, верно и для случаев извращения вкуса, наблюдаемого, например, при беременности, когда налицо потребность в кальции. Однако приходится допустить, что часто встречаются случаи явно извращенного «аппетита», которые не укладываются в подобные рамки чисто физиологического объяснения. Далее, не подлежит сомнению, что в условиях нормальной жизни в результате ли влияния привычек и вкусовых требований, или же какого-то глубокого инстинкта физиологической потребности, а может быть и всех этих трех факторов, действующих в одном направлении, выработались определенные сочетания пищевых веществ, образующие полезные, хорошо сбалансированные ингредиенты питания. Так, например, обычно считается правильным употреблять овощи вместе с мясом, а молоко, по крайней мере в Шотландии, признается самым подходящим спутником каши. Такие комбинации, очевидно, приняты инстинктивно, хотя тут кроется превосходнейшее физиологическое обоснование, полностью оправдывающее подобные «инстинкты», а именно предотвращение какого-либо большого нарушения кислотно-щелочного равновесия в тканях и тканевых жидкостях организма. Зола—минеральные компоненты мяса или овсянки, которые освобождаются в результате полного переваривания и утилизации этих пищевых веществ в теле,—вызывает возрастание кислотного остатка, в то время как минеральные остатки овощных пищевых веществ и молока—определенно щелочные. Отсюда нейтрализация—полная или частичная, в зависимости от случая,—осуществляется за счет этих естественных составных частей введенной пищи без того, чтобы являлась необходимость для восстановления оптимальной реакции тканевых жидкостей истощать запасы кислотного и щелочного резерва тела.

Вне зависимсти от того, инстинктивна ли эта способность или нет, для меня одной из самых удивительных особенностей ряда диэтических обследований, проделанных по моим указаниям, является замечательный самостоятельный выбор пищевых продуктов хозяйками, которые хотя непосредственно не заинтересованы и не сведущи в вопросах научного рационирования питания, все же свободно выбирают при своих скромных средствах меню, содержащее правильно сбалансированные количества белков, жиров и углеводов. Можно понять, каким образом поглощение энергии регулируется потребностью, но что это за «инстинкт», который руководит хозяйками, когда они, составляя меню из разных источников, покрывают приблизительно десять процентов энергетической потребности за счет белковых источников? В пищевом рационе 154 семейств, обследованных в St. Andrews, например, средний процент колебался всего между 11,4 и 10,7.

Среди низших животных, которые в большинстве случаев должны существовать на более однообразной пище, чем человек, лишение некоторых важных минеральных веществ вызывает, без сомнения, гораздо более ярко выраженный эффект. Здесь достаточно будет вспомнить потребность в «лизании соли» и целый ряд других типических проявлений недостачи минеральных солей, отмеченных в разных частях света [см. Orr (3)], когда животные инстинктивно выбирают подходящие вещества, как только им представляется возможность пополнить специальную недостаточность, чем объясняется, например, жевание костей скотом, страдающим от «lamsichte» (болезнь скота, встречающаяся в Южной Африке), при которой недостаток фосфора является первичной причиной заболевания. Но проявление «инстинкта» низших животных не ограничивается поеданием странных, противоестественных веществ, которые могут оказаться полезными при весьма выраженной минеральной недостаточности. Cowgill (4) показал вполне убедительно, что собаки, предоставленные самим себе, избирают пищу, более или менее отвечающую их потребностям. Он держал группу собак на «совершенной» синтетической диэте, позволял им есть без ограничения, причем количества потребленных веществ тщательно измерялись. Вначале они съедали всю пищу, однако до тех пор, пока вес их тела не достигал определенной, различной для каждого животного величины. С этого момента каждодневное потребление широко колебалось, но вес тела оставался удивительно постоянным. Далее, группе собак предоставлялись каждодневно отмеряемые количества пищи по другому типу «совершенной» диэты, отличавшейся от первой тем, что она давала больше энергии на единицу веса пищи. В этих условиях данная группа собак, хотя они и потребляли меньшее количество пищи, поглощала приблизительно то же число калорий или то же количество энергии, что и в первом эксперименте. Cowgill называет это инстинктивное поддерживание веса тела и состояния питания «калорическим приспособлением». Он нашел, что при расчете поглощенной энергии на единицу поверхности тела у собак разной величины получается приблизительно одно и то же.

Evvard (5) в чрезвычайно интересном сообщении, рассматривающем аппетит свиней как показатель их физиологических потребностей, определенно заявляет, что при предоставлении полной свободы выбора «аппетит свиньи, повидимому, является очень хорошим руководителем к удовлетворению потребностей их организма». Он идет дальше, говоря, что «когда аппетиту предоставлено полное регулирование того, что должно быть съедено, то свиньи с удивительной легкостью выбирают тот специфический корм, который свиноводы уже давно одобрили как наилучший, и, что не менее удивительно, свиньи явно избегают того корма, который обычно признается мало пригодным для них». Эта способность свиней к отбору корма сводилась не только к предпочтению ими тех пищевых веществ, которые приходились им по вкусу, ибо Evvard удалось обнаружить, что в отноше-

нии углекислого кальция молодые свиньи при предоставлении им свободы выбора потребляли «оптимальные его количества». Такая же физиологическая способность к отбору встречается у крыс и мышей. Так, Mitchell и Mendel (6) нашли, что эти маленькие животные при выборе пищи даже между синтетическими смесями, почти не отличающимися одна от другой на запах и вкус... останавливаются на веществах, которые, как правило, более выгодны для их состояния питания. Выбранная пища способствует ускорению нормального роста у молодых, а у взрослых—сохранению веса тела, хотя пропорция составных частей пищи и варипировала у разных животных. Эти результаты вполне соответствуют выводам, сделанным на основании более ранних опытов Osborne и Mendel (7), которые утверждали, что «стремление к пище у молодых животных не определяется одним удовлетворением калорических потребностей». Запросы, предъявляемые импульсами роста, должны удовлетворяться подходящими химическими компонентами. Впрочем, в вышеупомянутых опытах Mitchell и Mendel вопреки ожиданию молодые животные выбирали пищу с меньшим количеством белка, чем более старые особи.

Можно ли считать человека, поскольку дело касается его диэтетических навыков, менее разумным, чем низшие животные? Хотя утверждение W. Roberts в современных условиях может быть принято лишь с большими оговорками, все же, по моему мнению, есть достаточные доказательства того, что пищевые привычки и инстинкты среднего человека заслуживают большего внимания, чем им уделяют некоторые реформаторы питания. Этот вывод, по крайней мере частично, подтверждается интересным сравнительным исследованием, приведенным Greenwood (8).

В критическом разборе статистического материала, касающегося проблемы народного питания, он недавно привлек внимание к одному очень интересному факту, который, как нам кажется, тесно связан со способностью ограничивать поглощение энергии независимо от действительного характера потребляемых пищевых веществ, даже в условиях относительной свободы денежных затрат. В этом специальном исследовании Greenwood сопоставлял средний уровень поглощения энергии жителями St. Andrews со средним уровнем поглощения энергии у 100 семей Вены, определенным при помощи совершенно другого метода исследования Enghoff и Wastl (9). Он нашел, что средний годовой доход на каждого члена семьи в St. Andrews (10) приблизительно эквивалентен 1 872 австрийским шиллингам, тогда как соответствующая цифра для венских домашних хозяйств составляла 1 833. Далее оказалось, что шотландские семьи затрачивают на пищу 48,4% своего дохода, а австрийские—47,5%. Если перевести это на потребленную пищу, то получается, что в среднем один человек в Австрии поглощал 3 279 калорий в день при 94,7 г белка, тогда как житель St. Andrews получал 3 011 калорий и 81,5 г белка в день. Несомненно, большая часть этого удивительно малого расхождения может быть объяснена тем, что при нашем исследовании мы учитывали отбросы, т. е. получали цифры нетто, так как они относились к пище, действительно потребленной, тогда как венские данные получены брутто, поскольку они заимствованы из домашних расходных книг. Такое очевидное совпадение поразительно, но нельзя забывать, что мы, если можно так выразиться, рассматриваем проблему лишь с поверхности. Как замечает сам Greenwood, «поверхностное сходство данных St. Andrews и Вены достигается набрасыванием арифметической вуали на селение обоих этих городов. Эта вуаль скрадывает различия, имеющие, быть можеть, величайшие значение». Тем не менее в силе остается факт, что два весьма различных народа, питающиеся весьма различными продуктами и свободные в выборе пищи, оказываются способными поддерживать поглощение энергии на одинаковом уровне.

ON THE ACTION OF NARCOTICS UPON THE NERVE

Genichi Kato

Professor of Physiology, Keio University, Tokyo

I. Introduction

The chief purpose of my attempt to isolate a single nerve fibre was to confirm the all-or-none law and the non-decremental conduction in the normal and narcotised nerve, and our experiments in that line were fully discussed in my recent monograph «The Microphysiology of Nerve», 1934. Since however we revealed an interesting significance of the node of Ranvier as regards electrical stimulation, that the nervous impulses are set up only at the node of Ranvier without regard to the site of the electrodes, our attention turned to the investigation of the functions of myelin sheath and the Ranvier node of a single nerve fibre.

Recently we investigated the action of narcotics upon a single nerve fibre and arrived at several important results. All these results which we obtained from the experiments with single fibre preparations threw fresh light on the study of the nature of narcosis and at the same time argued that it is essential to modify to some extent our general idea concerning the action of narcotics upon the peripheral nerve.

II. Non-uniform distribution of narcotic along nerve fibre

When studying the conduction of the nervous impulse along a narcotised nerve it had been tacitly assumed that the action of narcotic upon nerve fibre was uniform all along the narcotised region (except in the immediate neighbourhood of the wall of the narcotising chamber). But we found that this assumption is definitely untrue for the medullated nerve in which the axis cylinder is only partially covered with the myelin sheath which proved to hinder diffusion of narcotic.

Tasaki found that the conductivity of a nerve fibre is not affected at all by a complete desiccation of a medullated region of the fibre, if all the Ranvier nodes are immersed in Ringer's solution. Taking advantage of this fact he made a small narcotising chambre with paraffin, by the use of which we can narcotise either a medullated region or a node of Ranvier selectively. When a narcotising solution (cocain or urethane) was applied to the medullated region only, it was found that the nerve fibre preserves conductivity well over an hour, while, when the same solution was applied to the region including a node of Ranvier, conduction through the narcotised region was suspended within a second. (For the detail of this experiment confer my article in the Conference Symposia, Cold Spring Harbour, 1936).

From this and other additional evidences, it is clear that narcotics infiltrate into the axis-cylinder only through the node of Ranvier and spread

gradually along the axis-cylinder by diffusion within the myelin sheath. Therefore, the distribution of narcotic or, in the consequence, the degree of impairment by narcosis can not be uniform all along the nerve fibre, and judging from the internodal distance (about 2.5 mm) and the diffusibility of narcotics (about 0.5 day cm in pure water) it would be difficult to attain the steady state within an hour. Such a circumstance will no doubt complicate the logic in discussing the size or the rate of conduction of the nervous impulse in a narcotised region of nerve. According to the fundamental idea of the non-decremental conduction which demands that the size of nervous impulse should be determined only by the condition at that point, the nervous impulse in the impaired fibre would probably be smaller when it passes the node of Ranvier than when it travels the spot half way between two neighbouring nodes.

III. Time to failure of conduction

It is a well-known fact that, in the narcotising chamber experiment with usual nerve-muscle preparation, the time to failure of conduction is almost inversely proportional to the concentration of narcotic employed. But when this relation was examined with single fibre preparations by introducing the operated region into the narcotising chamber it was found that the relation shows an entirely different feature. The results obtained by Tasaki with single nerve fibre (Ranvier nodes exposed) indicated that the time to failure of conduction is almost independent of the concentration of narcotic employed. For any concentration above a certain critical value (about 1.5% for urethane), conduction through the narcotised region was always abolished within several seconds. Furthermore, Sato found that this striking character of a single fibre preparation can also be observed, when a mixture of isotonic glucose solution or distilled water and Ringer was used instead of narcotics to block conduction and that the critical proportion is about nine parts of sugar solution or distilled water to one part of Ringer.

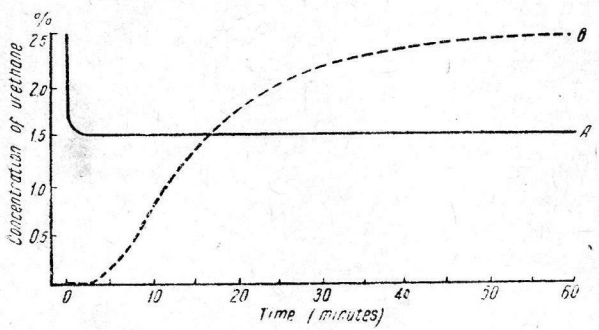


Fig. 1.

In Fig. 1 the thick continuous line *A* shows the relation between the time to failure of conduction in isolated single nerve fibre (abscissa) and the concentration of urethane dissolved in Ringer's solution (ordinate). In this example, the critical concentration was 1.5%; at 1.4%, the conduction was not suspended for over 60 min. and for the concentration slightly above 1.5% abolition of conduction set in as soon as the narcotic was applied to the isolated region (with several Ranvier nodes exposed) of a single nerve fibre.

From this experimental result we may infer that, in usual narcotising chamber experiments with whole nerve trunk, the time required for suspension of conduction is spent solely for diffusion of narcotic through the connective tissue sheath and other surounding fibres. As diffusion proceeds, fibres should fall off one by one as soon as the critical concentration is reached around each fibre. Suppose a nerve trunk was narcotised with a 2.5% urethane solution, then the concentration of urethane at the centre of the nerve trunk would increase gradually in process of time, probably as shown with the dotted line (*B*) in Fig. 1. (This curve was obtained from the equation of

diffusion by assuming a nerve trunk as a homogeneous cylinder. It is only to give a rough idea of diffusion). If 1.5% was the critical concentration of the group of nerve fibres at the centre of the nerve trunk, the suspension of conduction would occur at the moment, when line *A* and *B* in the figure crosses (i. e., after 17.3 min. from the onset of narcosis), assuming that the ciritical concentration was equal to all fibres.

Thus from these considerations we may conclude that in narcosis of nerve trunks the time to failure of conduction is determined exclusively by the following factors: a) the diameter of the nerve trunk, b) the diffusibility of narcotic through the connective tissue in and arround the nerve trunk and c) the ratio of the concentration employed to the critical concentration for the group of fibres at the centre of the nerve trunk.

IV. Prolongation of the least interval for muscular summation by narcosis

It would be of great interest to discuss presently the change of the least interval for muscular summation caused by application of a narcotic below its critical concentration to a single nerve fibre, because we have just shown that the action of narcotic above its critical concentration is so abrupt. Tasaki and Inoue found that, when a dilute narcotising solution is applied to the isolated region of a nerve fibre, the least interval necessary to give a summated contraction is quite abruptly increased at the onset of narcosis.

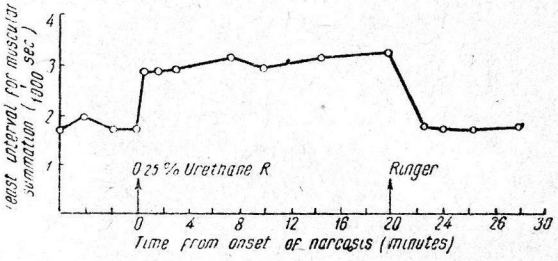


Fig. 2.

They mounted the operated region of a nerve-fibre-muscle preparation (toad's sciatic-sartorius) in a shallow narcotising chamber on a glass plate and determined the least interval required for a summated contraction with electrodes on the central intact nerve trunk. Fig. 2 shows an example of the data they obtained. The least interval before narcosis was about 1.7 milliseconds and when a 0.25% urethane Ringer solution was administered to the fibre it was increased suddenly to 2.8 milliseconds. Then it became fairly constant; its increase during narcosis of 20 min. was almost negligible as compared with that at the beginning. When the narcotic was completely removed and replaced with Ringer's solution, the least interval recovered to the normal value within a few minutes.

In the experiments in which more concentrated narcotics, slightly below the critical concentration, were used, the least interval rose to 15 milliseconds or more at the beginning of narcosis, and although its value was rather unstable, it showed in most cases the same course as in Fig. 2.

It is to be noticed in these experimental results that the least interval required for a summated contraction does not show a progressive increase during narcosis. The degree of prolongation of the least interval is determined only by the concentration of narcotic employed and not by the time during which the narcotic acted upon the nerve. H. Winterstein states in his beautiful monograph (Die Narkose, 1926, p. 256) that the intensity of narcotic action is in itself independent of the duration of its action and is solely a function of the concentration. The results mentioned above are in fair agreement with his statement.

We know that, when a narcotic is applied to a nerve trunk of a usual nerve-muscle preparation, the least interval for muscular summation gradually

increases until conduction through the narcotised region is totally suspended. This fact must be explained, from the experimental results mentioned above, as to be due solely to the gradual increase of concentration of narcotic around the most quickly recovering fibres at the centre of nerve trunk (Fig. 1).

In an entirely analogous manner, the production of the Wedensky inhibition at the late stage of narcosis and progressive reduction of the rate of conduction during narcosis can also be explained on the ground that the concentration of narcotic around the nerve fibre increases gradually by diffusion.

V. Rise of the threshold by narcosis

In a single fibre preparation the measurement of the change in the threshold strength at the beginning of narcosis had been one of singular difficulty, because a single nerve fibre, when floating in the medium, is so liable to swing to and fro and the threshold may change simply by the variation of the relative position of the electrodes and the fibre. But this difficulty was completely overcome by the use of the «ridge method» devised by my coworker Tasaki.

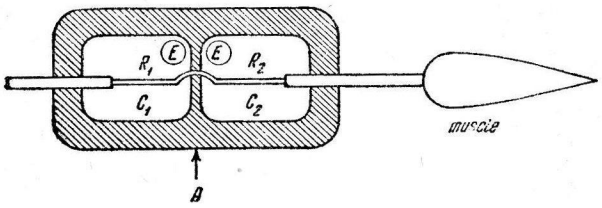


Fig. 3.

This method consists in the electrical insulation of the nerve fibre between two neighbouring Ranvier nodes by arranging a nerve fibre across an insulating «ridge» which is made with a glass capillary fixed on a glass plate (see Fig. 2). As stated above, the conductivity and excitability of a nerve fibre is not affected at all by a complete desiccation of a medullated region of the fibre on the ridge, if care is taken to keep all the Ranvier nodes (R_1 a. R_2 in the figure) immersed in the Ringer's solution. The ridge A serves for fixation of the fibre and also as a common wall of the two small narcotising chamber (C_1 a. C_2), which are made on the both sides of the ridge. Narcotics can be applied to the nerve fibre either in the proximal or distal chamber by replacing Ringer with narcotising solutions of any concentration desired. For stimulation of the nerve fibre a pair of small lightly chlorinated silver disci E are used which are immersed in the fluid in these two chambers. When the fluid in the distal chamber is replaced with a narcotic, a descending current will stimulate the narcotised region of the fibre and v i c e v e r s a.

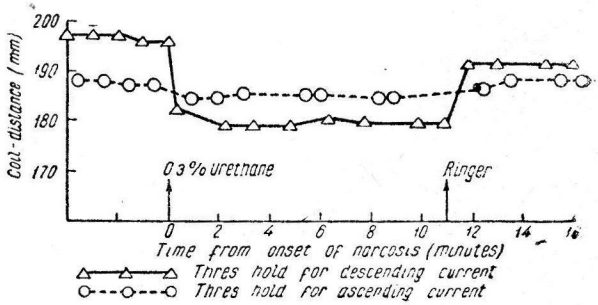


Fig. 4.

By means of this method Tasaki and Inoue investigated the change in the threshold strength in case of narcotisation of a single nerve fibre. As electric stimuli they used induction shocks, both ascending and descending currents. A resistance box of about 3 000 ohms was connected in parallel between the electrodes in order to rule out the change of the threshold strength due to variation of the high resistance across the ridge. By this simple procedure the threshold strength for the normal nerve fibre became extremely constant,

and its variation was as a rule less than few millimeters in coil-distance (inductorium without iron core).

The data furnished in Fig. 4 are an example of the results. In this case, a 0.3% urethane Ringer solution was applied to the nerve fibre in the distal chamber (C_2 in Fig. 3). It is clearly shown in these data that the rise of the threshold strength determined with descending currents is not progressive but is abrupt and discontinuous at the beginning of narcosis. The depth of narcosis does not proceed during narcosis, and it is a function of only the concentration of narcotic employed.

Another important feature in these data is that the threshold for the current in the opposite sense (i.e. for ascending current) remains almost unchanged. This fact indicates undoubtedly that an electric current excites the nerve when it flows from the nerve fibre directing outwards. Furthermore, we know that narcotics can not affect the nerve fibre through the myelin sheath; therefore the abrupt change of the excitability at the beginning of narcosis can only be explained on the assumption that an electric stimulus excites the nerve fibre always at the node of Ranvier. This is a conclusion at which we have already arrived from the measurements of the thresholds along a nerve fibre with microelectrodes (cf. Kato: The Microphysiology, 1934, p. 74).

Summary

The action of narcotics upon single nerve fibre was recently investigated extensivelly in my laboratory, and several important features of narcosis which have never been expected from the experiments with whole nerve trunks were brought to light.

1. It was proved that narcotics infiltrate into the nerve fibre only through the nodes of Ranvier. This result shows that during narcosis the concentration of narcotic is higher at the nodes of Ranvier than at other parts of nerve fibre in the narcotised region. According to the fundamental idea of decrementless conduction, it was infered that the size and the rate of conduction of nervous impulse would be smaller at the nodes of Ranvier than at other parts of impaired nerve fibre.

2. When narcotising solutions of varying concentrations were applied to the isolated region (including Ranvier nodes) of a nerve fibre, it was found that with any concentration above a certain critical value, conduction through the narcotised region is suspended within few seconds. This fact indicates that in usual narcotising chamber experiments with whole nerve trunk the time required for suspension of conduction is spent exclusively for diffusion of narcotic into the nerve trunk. At the moment when the critical concentration was reached at the centre of the nerve trunk, conduction should be blocked.

3. In narcotisation of a single nerve fibre with a narcotic below its critical concentration reduction of excitability (rise of the threshold) and of conductivity (prolongation of the least interval for muscular summation) appears promptly as soon as narcosis is commenced and does not proceed further; in other words the effect of narcotic is determined only by its concentration employed and not by the time during which the narcotic acted upon the nerve.

О ДЕЙСТВИИ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА НЕРВ[1]

Genichi Kato

Professor of Physiology, Keio University, Tokyo.

1. Введение

Главная цель моей попытки изолировать нервное волокно заключалась в том, чтобы найти доказательства для закона «все или ничего» и для бездекрементного проведения в нормальном и наркотизированном нерве; произведенные в этом направлении опыты изложены весьма подробно в моей недавно вышедшей монографии «The Microphysiology of Nerve», 1934. Так как нами была обнаружена одна особенность узлов Ranvier по отношению к электрическому току, а именно, что нервные импульсы возникают только в узлах Ranvier независимо от места приложения электродов, мы направили наше внимание на детальное изучение функций миэлиновой оболочки и узлов Ranvier изолированного нервного волокна.

В последнее время нами было исследовано действие наркотических веществ на отдельное нервное волокно, при этом были получены некоторые весьма важные данные. Все те данные, которые были нами получены в опытах с отдельным нервным волокном, проливают новый свет на исследования природы наркоза и вместе с тем свидетельствуют о необходимости изменить в известной мере наши общие представления относительно действия наркотических веществ на периферический нерв.

2. Неравномерность распределения наркотических веществ по нервному волокну

При изучении проведения нервного импульса по наркотизированному нерву считалось как-то само собой понятным, что наркотические вещества оказывают одинаковое влияние на весь наркотизируемый участок (за исключением мест, находящихся в непосредственном соседстве со стенками камеры). Нами было, однако, установлено, что это предположение лишено оснований по отношению к миэлиновому нерву, в котором осевой цилиндр лишь частично покрыт миэлиновой оболочкой, препятствующей диффузии наркотического вещества.

Tasaki установил, что проводимость нервного волокна не претерпевает никаких изменений под влиянием полного высушивания миэлинового участка нервного волокна, если все узлы Ranvier помещаются в рингеровском растворе. Исходя из этого факта, указанный автор изготовил из парафина маленькую камеру для наркотизации, пользуясь которой, можно производить наркотизацию либо миэлинового участка волокна, либо же узла Ranvier. В том случае, если раствор изучаемого вещества (кокаина или уретана), действует лишь на миэлиновый участок нерва, нервное волокно сохраняет проводимость в течение более 1 часа; если же исследуемый раствор действует на участок нервного волокна, в котором имеется узел Ranvier, то в наркотизированном участке проводимость исчезает в течение первой секунды действия наркотика. (Подробное изложение этих опытов можно найти в моей статье, помещенной в Comference Symposia, Cold Spring Harbour, 1936.)

На основании этого опыта, а также ряда других экспериментальных данных становится очевидным, что проникновение наркотических веществ внутрь осевого цилиндра происходит только через узел Ranvier и что далее имеет место распространение этих веществ по осевому цилиндру путем диффузии внутри миэлиновой оболочки. Из этого следует, что распределе-

[1] См. рис. в оригинальной статье.

ние наркотических веществ по нерву, или, иными словами, степень воздействия этих веществ на нерв, не может быть одинаковым на всем протяжении нервного волокна; судя по величине расстояния между узлами (около 2,5 мм) и способности наркотических веществ к диффузии (около 0,5 см в чистой воде), должно представить большие затруднения сохранять постоянное состояние на протяжении одного часа. Это обстоятельство должно неизбежным образом усложнить наши рассуждения относительно скорости проведения и величины нервного импульса в наркотизированном участке нерва. В соответствии с основным положением бездекрементного проведения, заключающемся в том, что величина нервного импульса определяется исключительно состоянием данного участка, в случае наркотизированного нерва нервный импульс должен был бы при прохождении через узел Ranvier иметь меньшую величину, чем при прохождении через точку, лежащую на полпути между двумя соседними узлами.

3. Быстрота наступления нарушений проведения

Хорошо известным является факт, что в опытах с наркотизацией обычного нервно-мышечного препарата в камере быстрота наступления периода отсутствия проводимости почти прямо пропорциональна концентрации наркотического вещества. Когда это отношение было подвергнуто проверке на препаратах одиночных нервных волокон путем помещения их в наркотизационную камеру, оказалось, что оно в этих условиях не приложимо. Данные опытов Tasaki, проведенных на изолированном нервном волокне (действию наркотических веществ подвергались узлы Ranvier), показали, что быстрота, с которой наступает прекращение проводимости, почти не зависит от концентрации наркотического вещества. Превращение проведения наступало в наркотизированном участке через несколько секунд при любых концентрациях, превосходивших определенную критическую величину (для уретана около 1,5%). Кроме того, опыты Sato показали, что отмеченное особое отношение препарата отдельного нервного волокна выступает также и в том случае, если в целях блокировки проведения вместо наркотических веществ применяется смесь изотонического раствора глюкозы или дистиллированной воды с рингеровским раствором; в этом случае критическая пропорция равняется 9 частям раствора глюкозы или дистиллированной воды на 1 часть рингеровского раствора.

На рис. 1 толстой непрерывной линией *A* обозначено отношение между быстротой наступления прекращения проведения в изолированном нервном волокне (абсцисса) и концентрацией растворенного в рингеровском растворе уретана (ордината); в этом случае критическая концентрация равнялась 1,5%; при воздействии уретана в концентрации 1,4% в течение более часа проведение не было нарушено; при концентрации уретана, немного превышавшей 1,5%, полное прекращение проведения наступило сразу же после начала воздействия наркотического вещества на участок изолированного нервного волокна (действию уретана подвергалось несколько узлов Ranvier).

На основании этих экспериментальных данных мы можем сделать заключение, что в случае обычных опытов, производимых с наркотизацией целых нервных стволов в специальных камерах, время, потребное для наступления периода прекращения проведения, затрачивается исключительно на диффузию наркотического вещества через оболочку нерва и гущу нервных волокон. По мере распространения диффузии нервные волокна одно за другим выбывают из строя, как только концентрация наркотического вещества достигает в каждом из них критической величины. Предположим, что нервный ствол подвергается наркотизации 2,5% раствором уретана; в таком случае концентрация уретана в центральной части нервного ствола

должна с течением времени постепенно увеличиваться, примерно таким образом, как это показано пунктирной линией B на рис. 1 (эта кривая была получена, исходя из допущения, что диффузия протекает равномерно и нервный ствол представляет собой однородный цилиндр; таким образом, она может дать лишь общее представление о диффузии). Если для группы нервных волокон, находящихся в центре нервного ствола, критическая концентрация равна 1,5%, то прекращение проведения должно наступить в момент перекреста линий A и B (т. е. через 17,3 мин. после начала применения уретана), если считать критическую концентрацию для всех волокон одинаковой.

На основании произведенного разбора мы должны, таким образом, считать, что в случае наркотизации целого нервного ствола быстрота наступления прекращения проведения определяется исключительно следующими фактами: 1) диаметром нервного ствола, 2) способностью наркотического вещества диффундировать через ткани нервного ствола и 3) отношением примененной концентрации к критической концентрации, свойственной той группе нервных волокон, которые находятся в центре нервного ствола.

4. Удлинение наименьшего интервала суммации мышечных сокращений под влиянием наркотических веществ

Большой интерес мог бы представить, далее, подробный разбор вопроса о тех изменениях, которые претерпевает под влиянием воздействия наркотического вещества на отдельное нервное волокно наименьший интервал между двумя последующими раздражениями нерва, потребный для отчетливого проявления суммации мышечного сокращения. Этот вопрос представляет интерес по той причине, что действие наркотического вещества, примененного в концентрации, которая превосходит критическую концентрацию, сказывается тотчас же после начала воздействия. Tasaki и Inoue обнаружили, что в момент воздействия раствора, содержащего наркотическое вещество, на участок изолированного нервного волокна наступает внезапное удлинение этого интервала. Указанные авторы помещали на стеклянную пластинку, находившуюся внутри камеры, тот участок нервно-мышечного препарата, посредством которого связь между нервным стволом и мышцей осуществлялась одиночным нервным волокном, применяли изучаемое наркотическое вещество и определяли упомянутый интервал, помещая электроды на центральную часть нервного ствола. На рис. 2 представлены полученные в одном из опытов данные. До применения наркотического вещества наименьший интервал равнялся 1,7 σ; при воздействии 0,25% раствора уретана в рингеровской жидкости на изолированное нервное волокно наступило внезапное удлинение этого интервала до 2,8 σ; в дальнейшем величина интервала оставалась постоянной; увеличение этого интервала во время 20-минутного воздействия наркотического вещества было по сравнению с тем, что наблюдалось в момент применения, совершенно незначительным. После полного удаления раствора, содержавшего наркотическое вещество, и промывания рингеровским раствором в течение нескольких минут этот интервал возвратился к нормальной величине.

В опытах, в которых наркотические вещества были применены в концентрациях, лежавших несколько ниже критической концентрации, наименьший интервал в начальной стадии действия оказывался удлиненным до 15 σ; хотя абсолютные цифры были подвержены некоторым колебаниям, в большинстве случаев ход кривой совпадал с тем, который представлен на рис. 2.

На основании приведенных экспериментальных данных необходимо отметить, что наименьший интервал, потребный для суммированного сокращения, не претерпевает прогрессирующего увеличения по мере воздействия наркотического вещества. Степень удлинения этого интервала определяется исключительно концентрацией, в которой то или иное наркотическое вещество было применено, а отнюдь не временем, в течение которого это вещество действует на нерв. H. Winterstein указывает в своей исключительно интересной монографии (Die Narcose, 1926, стр. 256) на то, что интенсивность наркотического действия сама по себе не зависит от продожительности воздействия наркотического вещества, а определяется его концентрацией. Только что разобранные экспериментальные данные находятся в полном соответствии со взглядами упомянутого автора.

Нам известно, что при воздействии наркотического вещества на обычный нервно-мышечный препарат наименьший интервал суммации мышечного сокращения постепенно возрастает до того момента, когда проведение через наркотизированный участок нерва оказывается совершенно уничтоженным. На основании только что разобранных экспериментальных данных мы имеем право объяснять это явление как результат постепенного увеличения концентрации наркотического вещества в среде, окружающей те расположенные в центре нервного ствола нервные волокна, которые быстрее всего оправляются от действия этого вещества (рис. 1).

Описанное Введенским торможение, имеющее место в поздних стадиях наркоза, а также постепенное замедление проведения, наблюдаемое во время воздействия наркотических веществ, точно так же могут быть объяснены тем, что концентрация наркотического вещества в среде, окружающей нервное волокно, постепенно увеличивается в результате диффузии.

5. Увеличение порога под влиянием наркотических веществ

При исследовании препаратов отдельных нервных волокон измерения пороговой силы раздражения в начальных стадиях наркоза представляли особые затруднения. Дело в том, что изолированное нервное волокно, окруженное жидкой средой, меняет свое положение; благодаря этому обстоятельству порог раздражения может меняться в результате изменений расположения электродов и нервного волокна. Нам удалось преодолеть это затруднение при помощи метода, предложенного моим сотрудником Tasaki и получившего название «метода мостика».

Этот метод заключается в том, что участок нервного волокна, находящийся между двумя соседними узлами Ranvier, укладывается на особый мостик, сделанный из стеклянного капилляра, припаянного к стеклянной пластинке (рис. 3). Проводимость и возбудимость нервного волокна не изменяются совершенно под влиянием высушивания участка нерва, имеющего миэлиновую оболочку (т. е. участка, располагающегося на мостике), если все узлы Ranvier (R_1 и R_2 на рис. 3) погружены в рингеровский раствор. Мостик A служит, с одной стороны, в качестве места фиксации нервного волокна, с другой же стороны, он представляет собой общую стенку двух маленьких наркотизационных камер C_1 и C_2, расположенных по ту и другую сторону мостика. Воздействие наркотических веществ на отдельное нервное волокно может быть произведено как в проксимальной, так и в дистальной камере; для этого нужно заменить рингеровский раствор раствором наркотического вещества желаемой концентрации. Для раздражения нервного волокна служит пара маленьких слегка хлорированных дисков E, погруженных в жидкость, которая содержится в камерах. В том случае, если жидкость, содержащаяся в дистальной камере, заменяется

раствором наркотического вещества, нисходящий ток может оказывать на наркотизированный участок раздражающее действие, и наоборот.

Пользуясь этим методом, Tasaki Inoue произвел исследование изменений пороговой силы тока под влиянием наркотизации отдельного нервного волокна. В качестве электрического раздражения были применены индукционные удары; исследовано было действие нисходящего и восходящего токов. Магазин сопротивлений до 3 000 ом был включен параллельно, чтобы исключить изменения пороговой силы, происходящие в результате высокого сопротивления в пределах мостика. Благодаря этим простым изменениям установки пороговая сила раздражения нормального изолированного нервного волокна представляла весьма постоянную величину; изменения не превышали, как правило, нескольких миллиметров расстояния между катушками (индуктор без железной сердцевины).

Для иллюстрации полученных таким образом данных приводится рис. 4. В этом случае нервное волокно было подвергнуто в дистальной камере (C_2 на рис. 3) воздействию 0,3% раствора уретана в рингеровской жидкости. Из этих данных видно, что в момент применения исследуемого вещества повышение пороговой силы, которая определялась при помощи нисходящего тока, произошло не постепенно, а внезапно. На протяжении действия наркотического вещества глубина наркоза не усиливается: она является функцией концентрации примененного вещества.

Другое весьма важное обстоятельство, которое видно из приведенных данных, заключается в том, что порог для тока, имеющего противоположное направление (т. е. для восходящего тока), остается почти без изменений. Это обстоятельство, вне всяких сомнений, указывает на то, что электрический ток оказывает раздражающее влияние тогда, когда он протекает по нервному волокну по направлению к периферии. Кроме того, нам известно, что наркотические вещества не могут оказывать влияния на нервное волокно сквозь миэлиновую оболочку; в соответствии с этим внезапное изменение возбудимости нервного волокна в начальных стадиях наркоза может быть объяснено лишь тем, что электрический раздражитель вызывает раздражение нервного волокна в узле Ranvier. Это тот вывод, к которому мы пришли ранее на основании измерений порогов на протяжении нервного волокна, произведенных при помощи микроэлектродов (ср. K a t o, «The Microphysiology», 1934, стр. 74).

Р е з ю м е

В последнее время в моей лаборатории были произведены исследования действия наркотических веществ на отдельное нервное волокно; при этом был установлен целый ряд новых фактов, которые мы не могли бы получить в опытах с целым нервным стволом.

1. Было показано, что наркотические вещества проникают в нервное волокно исключительно через узлы Ranvier. Это свидетельствует о том, что во время воздействия наркотических веществ концентрация их в узлах Ranvier значительно выше, чем в остальных местах наркотизируемого участка. В соответствии с основными положениями бездекрементного проведения было сделано заключение, что величина и быстрота проведения нервных импульсов в узлах Ranvier меньше, чем в других частях наркотизированного нервного волокна.

2. При применении различной концентрации растворов наркотических веществ на отдельный участок изолированного нервного волокна (включающий узлы Ranvier) было установлено, что в наркотизированном участке прекращение проведения наступает через несколько секунд после начала воздействия изучаемого вещества, если концентрация его превышает определенную критическую величину. Это обстоятельство свидетельствует

о том, что при проведении обычных опытов на целых нервных стволах, отдельные участки которых помещаются в наркотизационную камеру, время, потребное для наступления полного прекращения проведения, затрачивается исключительно на диффузию наркотического вещества внутрь нервного ствола; проведение должно прекратиться в тот момент, когда концентрация в центре нервного ствола достигает критической величины.

3. При воздействии на изолированное нервное волокно наркотического вещества, концентрация которого не достигает критической величины, наблюдается падение возбудимости (порог раздражения возрастает) и уменьшение проводимости (удлиняется наименьший интервал суммации); эти явления наступают сразу же после начала применения наркотического вещества и по мере воздействия его не усиливаются, иными словами, мы можем сказать, что действие наркотического вещества определяется только лишь концентрацией, а не продолжительностью воздействия его на нерв.

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА АДРЕНАЛИНОГЕННУЮ ФУНКЦИЮ НАДПОЧЕЧНИКОВ И НА ИХ РОЛЬ В МЕЖУТОЧНОМ ОБМЕНЕ ГЛЮТАТИОНА И ВИТАМИНА С

Н. П. Кочнева, Л. И. Крыжановская, Е. С. Лондон и Ф. И. Ривош

Из отдела патофизиологии обмена (зав.— проф. Е. С. Лондон) Ленинградского филиала ВИЭМ.

Поступила в редакцию 13/XII 1936 г.

Работы последних лет по изоляции, синтезу и изучению витамина С [оказавшегося идентичным с выделенным Szent-Gyorgyi (1) в 1928 г. из надпочечников сильно редуцирующим веществом, принятым им первоначаяьно за гексуроновую кислоту и переименованным, ввиду установленных Haworth (2) отличий от последней, в аскорбиновую кислоту] открыли путь для выяснения его роли в организме, его взаимоотношений с другими факторами жизни (гормонами, витаминами, ферментами), его влияния на функциональную деятельность различных органов. Кое-что в этой области уже сделано (3—15). Особенно большая концентрация аскорбиновой кислоты в некоторых инкреторных органах—в коре надпочечников, в corpus luteum яичников, в передней доле гипофиза—и ее способность быстро переходить из редуцированного в реверзибельно-окисленное состояние и обратно говорят об ее значительном участии в синтетических процессах, в процессах окисления и восстановления, совершающихся в этих органах. По Mouriquand и Schön (8), corpus luteum беременных животных обладает способностью синтезировать витамин С, вследствие чего беременные самки не заболевают скорбутом; по Mosonyi (12), как мужской, так и женский половой гармон понижает содержание витамина С в надпочечниках на 30—40%; под влиянием тироксина содержание аскорбиновой кислоты понижается в печени и надпочечниках морских свинок и кроликов [Plaut u. Bulow (10), Demole и Ippen (11) и Mosonyi (12), Kreitmair (13)]. По данным Ochme (14), повышение потребления кислорода после тироксина может быть предотвращено введением значительных количеств аскорбиновой кислоты, что, как отметил Mosonyi, указывает на связь между стимулирующим действием тироксина на обмен веществ и понижением содержания витамина С в надпочечниках при гипертиреозах. По Boyland (9), введенная в организм аскорбиновая кислота элективно задерживается тканью злокачественных новообразований и теми органами, которые обычно содержат наивысшие ее количества.

Действие аскорбиновой кислоты на адреналиногенную функцию надпочечников, насколько нам известно, еще не изучено; что касается глютатиона, то, по данным Hopkins и Morgan (15), глютатион полностью предотвращает окисление аскорбиновой кислоты, окисляясь сам с той же скоростью, как аскорбиновая кислота в его отсутствии.

Наши исследования произведены на двухмоментно (№ 4—9) и одномоментно (№ 1—3; 10—14) оперированных ангиостомированных собаках с канюлями на адренолумбальной вене. Взятия крови производились до и через различные промежутки времени после введения в бедренную вену 200—400 мг аскорбиновой кислоты. Кровь бралась одновременно из оттекающей от надпочечников адренолумбальной вены при помощи вводимой в наложенную на нее канюлю длинной ангиостомической иглы, соединенной с насасывающим прибором, и из бедренной артерии прямым проколом ее через кожу и подлежащие ткани иглою шприца или насасывающего прибора.

Таблица 1

№ п/п	Дата опыта	Доза аскорбиновой кислоты, введ. в бедренную вену в мг	Время взятия крови до или после внутривенного введения аскорбиновой кислоты	Сахар без прочих редуцирующих веществ в мг в 100 см³ крови белых мышей через 2 часа после введения 0,2 см³ собачьей крови из:		Поступление адреналина из надпочечников в адренолумбальную вену (избыток сахара в крови мышей, которым была введена кровь из адренолумбальной вены собаки)
				бедренной артерии	адренолумбальной вены	
1			До введения аскорбиновой кислоты	61 59 } 60	73 66 } 69,5	+ 9,5
2	23/XII	200	Через 10 мин. после	62 68 } 65	80 77 } 78,5	+13,5
3			Через 18 мин. после	70 64 } 67	82 89 } 85,5	+18,5
4			До введения аскорбиновой кислоты	68 70 } 69	79 83 } 81	+12
5	3/I	400	Через 10 мин. после	80 76 } 78	98 96 } 97	+19
6			Через 20 мин. после	82 86 } 84	110 106 } 108	+24
7			До введения аскорбиновой к-ты	63 59 } 61	68 65 } 66,5	+ 5,5
8	9/I	300	Через 5 мин. после	66 66 } 66	78 82 } 80	+14
9			Через 10 мин. после	65 70 } 67,5	88 84 } 86	+19,5
10			До введения аскорбиновой кислоты	76 77 } 76,5	81 83 } 82	+ 5,5
11	5/V	300	Через 5 мин. после	81 79 } 80	88 95 } 91,5	+11,5
12			До введения аскорбиновой кислоты	82 83 } 82,5	92 88 } 90	+ 7,5
13		400	Через 20 мин. после	102 104 } 104	125 123 } 124	+20,0
14	II/VI		Через 60 мин. после	62 68 } 65	101 107 } 104	+39,0
			До введения аскорбиновой к-ты	69,8	77,8	+ 8,0
В среднем		200—400	Через 5—10 мин. после	71,3	86,6	+15,3
			Через 18—20 мин. после	85,0	105,8	+20,8

Согласно ангиохимическим исследованиям двух из нас [Е. С. Лондон и Н. П. Кочнева (17, 18)], натощак у собаки происходит непрерывное поступление адреналина из надпочечников в оттекающую от них венозную кровь. В настоящей, как и в предыдущих наших работах, мы устанавливали наличие инкреции адреналина и ее изменения при помощи выработанной двумя из нас [Е. С. Лондон и Н. П. Кочнева (18)] весьма чувствительной биологической реакции на белых мышах, двум группам которых, состоящим из двух или трех мышей каждая, впрыскивалось: первой—артериальная кровь собаки (в количестве 0,2 см^3), второй—одновременно полученная у той же собаки адренолумбальная кровь. Подробности метода, основанного на получении адреналиногенной гипергликемии различной интенсивности, изложены нами в одной из предшествующих наших работ (Лондон и Кочнева, Архив биологических наук, *31*, 495, 1932).

Глютатион (общий, восстановленный и окисленный) мы определяли по методу Woodward и Fry (20), аскорбиновую кислоту—по методу Tillmans (3).

Аскорбиновая кислота (любезно присланная нам Szent-Gyorgyi) вводилась в бедренную вену прямым проколом иглой шприца через кожу, подлежащие ткани и стенку сосуда в количестве от 200 до 400 мг, растворенных в 2 см^3 дистиллированной воды. Подробности постановки опытов и аналитические результаты представлены в табл. 1—5.

Как видно из табл. 1 и 2, поступление адреналина из надпочечников в адренолумбальную кровь (измеряемое избытком сахара в крови мышей, получивших адренолумбальную кровь, по сравнению с его содержанием в крови мышей, которым была впрыснута артериальная кровь той же собаки, взятая одновременно с кровью, оттекающей от надпочечников) заметно увеличивается уже через 5 и 10 мин. после внутривенного введения 200—400 мг аскорбиновой кислоты. Через 18—20 мин. после введения аскорбиновой кислоты нарастание сахара в крови мышей, получивших адренолумбальную кровь, составляет уже 20,8 мг, или 120%, что соответствует гипергликемическому эффекту, который мы получали, вводя белым мышам вместе с артериальной собачьей кровью 0,2 адреналина в разведении 1 : 20 000. Наибольшее нарастание инкреции адреналина (+39 или 420%) мы наблюдали через 1 час после введения аскорбиновой кислоты.

Таблица 2

Время взятия крови после введения 200—400 мг аскорбиновой кислоты в бедренную вену собаки	Нарастание инкреции адреналина в %
Через 5—10 мин. . . .	+ 91
» 18—20 » . . .	+120
60 мин.	+420

В тех же самых опытах с введением аскорбиновой кислоты одновременно с нарастанием инкреции адреналина мы определяли повышение содержания глютатиона в артериальной и в адренолумбальной крови подопытных собак (табл. 3 и 4).

В первые 3—5 мин. после введения аскорбиновой кислоты, в период наивысшего ее содержания в артериальной крови (через 3 мин. повышение по сравнению с содержанием до инъекции составляло +8,6%), мы наблюдали только нарастание восстановленного и общего глютатиона—первого

на 13%, второго на 6,4%, тогда как окисленный глютатион был понижен в среднем на 20%. В дальнейшем при самом незначительном или отсутствующем повышении содержания аскорбиновой кислоты в артериальной крови неизменно продолжалось ступенеобразное повышение не только восстановленного глютатиона (+22,7% через 10 мин., +13,9% через 20 мин., +50,3% через 60 мин.), но также и окисленного глютатиона (через 10—15 мин. +2,7%, через 20 мин. +2,6%, через 60 мин. +56,1%).

Нарастание общего глютатиона артериальной крови составляло через 10—15 мин. +18,7%, через 20 мин. +11,6% и через 60 мин. +51,5%. Мышцы в наших опытах весьма постоянно отдавали в циркулирующую кровь восстановленный и общий глютатион и задерживали во всех опытах, за исключением одного, окисленный глютатион как до, так и после введения в кровяное русло аскорбиновой кислоты. В большей части наших опытов отдача общего глютатиона мышцами увеличивалась после введения аскорбиновой кислоты. Колебания в величине отдачи мышцами восстановленного и задержки окисленного глютатиона носили не совсем постоянный характер, так же как и изменения в отдаче и задержке глютатиона надпочечниками, повидимому, в связи с периодическим характером этих процессов. После введения аскорбиновой кислоты наибольшее увеличение задержки надпочечниками восстановленного и общего глютатиона мы наблюдали через 60 мин. после введения аскорбиновой кислоты при одновременном максимальном подъеме инкреции адреналина.

Наблюдавшаяся во всех наших опытах натощак, до введения в бедренную вену аскорбиновой кислоты, задержка последней надпочечниками уменьшалась уже через 3 мин. после внутривенной инъекции 200—400 мг аскорбиновой кислоты на 65% (по сравнению с первоначальным содержанием) и сменялась в дальнейшем (через 5—10 мин.) отдачей аскорбиновой кислоты надпочечниками в оттекающую от них кровь адренолумбальной вены при одновременном повышении инкреции адреналина, прогрессирующей глютатионемии, увеличении задержки мышцами окисленного и отдачи ими восстановленного и общего глютатиона, повышении задержки надпочечниками восстановленного и общего глютатиона и отдачи ими окисленного глютатиона. Полученные нами аналитические результаты указывают на близкие взаимоотношения между адреналином, глютатионом и витамином С (resp. аскорбиновой кислотой). Введение последней в кровяное русло является стимулом к определенным изменениям инкреции и интермедиарного обмена первого и второго.

На основании наших опытов мы приходим к следующему заключению:

1. Введение 200—400 мг аскорбиновой кислоты в бедренную вену, вызывая лишь незначительное и скоропроходящее повышение ее содержания в циркулирующей крови, оказывает определенное действие на ее распределение в межуточной области. Надпочечник, обычно задерживающий ее из циркулирующей крови, через 5—10 мин. после ее внутривенного введения начинает отдавать ее в кровь оттекающей от него адренолумбальной вены.

2. Введение в сосудистое русло аскорбиновой кислоты сопровождается прогрессирующей гиперглютатионемией, достигающей в приведенных опытах наибольшей высоты через 60 мин. после инъекции.

3. Внутривенное введение аскорбиновой кислоты (200—400 мг) вызывает весьма значительное нарастание инкреции адреналина, прогрессирующее в течение первого часа после инъекции.

4. Приведенные в настоящей работе данные представляют пример тесной коррелятивной связи между отдельными факторами жизненного процесса.

Таблица 3

№	Дата	Количество введенной внутривенно аскорбиновой кислоты в мг	Время взятия крови до или после введения аскорбиновой кислоты	Восстановленный глютатион в мг в 100 см³ крови			Окисленный глютатион в мг в 100 см³ крови			Общий глютатион в мг в 100 см³ крови			Отдача (+), задержка (—) восстановл. глютатиона		Отдача (+), задержка (—) окисленного глютатиона		Отдача (+), задержка (—) общего глютатиона	
				бедренная артерия	адренолюмбальная вена	бедренная вена	бедренная артерия	адренолюмбальная вена	бедренная вена	бедренная артерия	адренолюмбальная вена	бедренная вена	надпочечниками	мышцами	надпочечниками	мышцами	надпочечниками	мышцами
1	28/XII	200	До введения аскорбиновой кислоты . .	26,99	26,07	27,91	8,28	7,67	8,28	35,27	33,74	36,19	−0,92	+0,82	−0,61	0	−1,53	+0,92
2			Через 10 мин.	29,44	28,83	30,36	7,36	6,13	5,83	36,8	34,96	36,19	−0,61	+0,92	−1,23	−1,53	−1,84	−0,61
3			» 20 » после	30,06	29,75	31,28	7,04	5,52	6,45	37,1	35,27	37,75	−0,31	+1,22	−1,52	−0,59	−1,83	+0,63
4	3/I	400	До введения аскорбиновой кислоты . .	27,6	29,44	29,44	7,06	5,52	6,44	34,66	34,96	35,88	+1,84	+1,84	−1,44	−1,62	+0,3	+1,22
5			Через 10 мин.	34,66	30,98	36,19	7,67	12,78	8,28	42,33	43,86	44,47	−3,68	+1,53	+5,11	+0,61	+1,53	+2,14
6			» 20 » после	34,96	30,98	36,5	7,98	12,57	7,69	42,94	43,55	45,19	−3,98	+1,54	+4,59	−0,29	+0,61	+3,85
7	9/I	300	До введения аскорбиновой кислоты . .	28,52	29,14	30,98	8,28	8,28	7,11	36,8	37,42	38,09	+0,62	+2,45	0	−1,17	+0,62	+1,11

8	9/I	300	Через 5 мин.	31,59	33,74	34,04	9,82	8,59	8,90	41,41	42,33	42,94	+2,15	+2,45	−1,23	−0,92	+0,92	+1,53
9			» 15 »	33,12	—	34,96	6,45	—	5,83	39,57	—	40,79	—	+1,84	—	−0,62	—	+1,22
10			» 20 » после	—	29,14	—	—	—	—	—	35,27	—	—	—	—	—	—	—
11	5/V	300	До введения аскорбиновой кислоты . .	27,3	24,52	28,52	5,82	6,15	5,22	33,12	30,67	33,74	−2,78	+1,22	+0,67	−0,6	−2,45	+0,62
12			Через 5 мин. после	30,20	27,62	31,4	2,36	4,30	2,34	32,56	31,92	33,74	−2,58	+1,2	+1,94	−0,02	−0,64	+1,82
13	11/VI	400	До введения аскорбиновой кислоты . .	2,73	28,5	—	4,9	5,52	—	32,2	34,04	—	+1,2	—	+0,62	—	+1,84	—
14			Через 3 мин.	31,59	33,7	—	4,3	3,99	—	35,89	37,73	—	+2,15	—	−0,31	—	+1,84	—
15			» 10 »	38,03	36,19	—	6,75	5,32	—	44,78	41,41	—	−1,84	—	−1,43	—	−3,37	—
16			» 60 » после	41,41	33,74	—	10,73	11,04	—	52,14	44,78	—	−7,67	—	+0,31	—	−7,36	—

Таблица 4

Время взятия крови до или после введения аскорбиновой кислоты (0,02—0,04)	Глютатион артериальной крови в мг%			Повышение (+), понижение (—) глютатиона артериальной крови после введения аскорбиновой кислоты					
				восстановленного	окисленного		общего		
	восстановленный	окисленный	общий	в мг на 100 см³ крови	в % к первоначальному содержанию	в мг на 100 см³ крови	в %	в мг на 100 см³ крови	в %
До введения аскорбиновой кислоты . . .	27,54	6,87	34,41	—	—	—	—	—	—
После введения через 3—5 мин.	31,13	5,49	36,62	+3,59		−1,38		+2,21	+6,4
В среднем . . .					+13		−20		
Через 10—15 мин.	33,81	7,06	40,87	+6,27		+0,19		+6,46	
В среднем . . .					+22,7		+2,7		+17,7
Через 20 мин. .	31,88	7,05	38,43	+3,84		+0,18		+4,02	
В среднем . . .					+13,9		+2,6		+11,6
Через 60 мин. .	41,41	10,73	52,14	+13,87		+3,86		+17,73	
В среднем . . .					+50,3		+56,1		+51,5

Таблица 5

№	Дата	Количество аскорбиновой кислоты, введенной в бедренную вену в мг	Время взятия крови до или после введения аскорбиновой кислоты	Аскорбиновая кислота в мг в 100 см³ крови		Отдача(+), задержка (—) аскорбиновой кислоты в мг% надпочечником
				бедренной артерии	адреналумбальной вены	
I	17/1936	100	До введения аскорбиновой кислоты	1,44	1,37	—0,07
		100	Через 3 мин. после	1,54	1,49	—0,05
II	28/1935	—	До введения аскорбиновой кислоты	1,64	0,93	—0,71
		200	Через 5 мин. после	1,70	1,88	+0,18
III	3/1936	300	До введения аскорбиновой кислоты	0,83	0,74	—0,09
		300	Через 3 мин. после	0,88	0,88	0
			» 6 » »	0,82	0,88	+0,06
IV	9/I	300	До введения аскорбиновой кислоты	1,19	1,05	—0,14
		300	Через 3 мин. после	1,56	1,28	—0,28
			» 6 » »	0,93	1,28	+0,35
V	5/V	—	До введения аскорбиновой кислоты	1,12	0,73	—0,39
		300	Через 5 мин. после	1,57	1,97	+0,40
VI	—	400	До введения аскорбиновой кислоты	1,30	1,16	—0,14
		400	Через 5 мин. после	1,34	1,39	—0,05
			» 7 » »	1,57	1,76	+0,19
VII	11/IV	400	До введения аскорбиновой кислоты	1,82	1,60	—0,22
		400	Через 3 мин. после	1,82	1,80	—0,02
			» 10 » »	1,65	2,01	+0,36
В среднем . . . . . до			введения аскорбиновой кислоты	1,334	1,083	—0,251
Через 3 мин. после				1,450		—0,087
» 5—10 мин. »				1,368		+0,212

ЛИТЕРАТУРА

1. Szent-Györgyi, Biochem. Journ., *22*, 1387, 1928; Science, *72*, 125, 1930; Nature, *129*, 943, 1923; Nature, *131*, 24, 1933; Bull. Soc. Chim. Biol., *25*, 694, 1933.—2. Haworth, Journ. Soc. Chem. Ind., *52*, 482, 1933.—3. Tillmans, Zeitschr. Unters. Lebensm., *65*, 145, 1933.—4. Gough and Zilva, Bioch. Journ., *27*, 1279, 1933.—5. Braidall and Bourne, Med. Journ. Australia, 339, March 10, 1934.—6. Zilva and Huszak, Zeitschr. physiol. Chem., *219*, 275, 1933.—7. Bourne, Physiol. Abstr., *16*, 442, 1936.—8. Mouriquand et Schoen, C. R. Soc. Biol., *197*, 203, 1933.—9. Boyland, Biochem. Journ., *30*, 1223, 1936.—10. Plaut und Bülow, Kl. Wochenschr., 1318, 1935.—11. Demole und Ippen, Ztschr. physiol. Chem., *235*, 226, 1935.—12. Mosonyi, Zeitschr. physiol. Chem., *237*, 173, 1935; *242*, 158, 1936.—13. Kreitmair, Arch. exper. Pathol., *176*, 326, 1934.—14. Oehme, Klin. Wochenschr., 512, 1936.—15. Hopkins and Morgan, Biochem. Journ., *30*, 8, 1416, 1936.—16. London, Angiostomie und Organstoffwechsel, Moskau, 1935.—17. London und Nina Kotschneff, Pflüg. Arch., *228*, 533, 1931; *229*, 543, 1931; *234*, 194, 1934.—Лондон Е. С. и Кочнева Н. П., Арх. биол. наук. *31*, 495, 1931.—19. Fujita und Iwatake, Biochem. Zeitschr., *242*, 43, 1931.—20. Woodward and Fry, Journ. of Biol, Chem., *97*, 465, 1932.

EFFECT OF INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF ASCORBIC ACID UPON ADRENALIN INCRETION AND UPON THE RÔLE OF THE SUPRARENAL GLANDS IN GLUTATHION AND VITAMIN C METABOLISM

N. P. Kotschneff, L. I. Krizanovsky, E. I. London and *E. I. Rivosh*

From the section of the Pathophysiology of Metabolism of the All-Union Institute of Experimental Medicine (Leningrad)

Summary

Investigations on dogs with angiostomical cannulas on the epinephrolumbal vein show that, though the intravenously injected ascorbic acid is soon eliminated from the blood stream, its administration (in doses of 200—400 mg) acts as a stimulant, altering the rôle of the suprarenals in vitamin C metabolism and the distribution of reduced, oxidized and total glutathion in different parts of the circulation. The glutathion content of arterial blood rises considerably during the first hour after injection.

There is observed, in response to intravenous administration of ascorbic acid, a progredient rise of adrenalin incretion, the hiperadrenalinemia in the epinephrolumbal vein and the hyperglutathionemia both in the arterial and in the epinephrolumbal venous blood beginning already during the first 5 min. after injection and reaching simultaneosly their highest point one hour after the introduction of ascorbic acid (vitamin C), which gives a demonstrative example of the close relationship between different factors of the life process.

ТРОФИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ ЖИВОТНЫХ

Х. С. Коштоянц

Москва

Поступила в редакцию 17/VI 1936 г.

Разработанное акад. И. П. Павловым учение о трофическом влиянии нервной системы имеет огромное общебиологическое значение. Оно с особой наглядностью выявляется в онтогенезе животных. Я не могу здесь касаться большого вопроса о роли нервной системы в онтогенетическом процессе в целом,—слишком недостаточно он разработан к настоящему времени. Здесь я привожу лишь некоторые примеры, наглядно раскрывающие роль нервной системы в сложных процессах формирования функций органов в онтогенетическом развитии некоторых животных. Остановимся сначала на данных, полученных мной и моими сотрудниками об онтогении скелетной мускулатуры позвоночных животных.

Известно, что существует закономерное соотношение между типом организации нервной системы и типом хемодинамики двигательной мускулатуры у различных современных животных. Так, аргинин-фосфорная кислота связана по преимуществу с диффузным типом иннервации и гладкой мускулатурой беспозвоночных животных, в то время как креатин-фосфорная кислота характерна для мышц по преимуществу поперечно-полосатых и для совершенно иного типа организации нервной системы позвоночных животных. Эти сравнительные данные подсказывали возможность установления тех же отношений в индивидуальном развитии животных.

Прямые физиолого-эмбриологические опыты показали правильность этого предположения. Так, оказалось, что креатин-фосфорная кислота, характерная для мышц взрослых кроликов, отсутствует в тех же мышцах на ранних стадиях индивидуального развития [до 20—22 дней эмбрионального развития (Х. Коштоянц)]. Важно отметить, что именно этот ранний период эмбрионального развития характеризуется еще диффузным типом нервной системы, что выражается в м а с с о в о й двигательной реакции зародыша в целом при нанесении локальных раздражений (Windle, Коштоянц). Лишь в дальнейшем развитии кролика (еще во внутриутробном периоде) как следствие онтогенетической диференциации нервной системы возникают л о к а л и з о в а н н ы е двигательные реакции в ответ на локальное раздражение. Это в значительной степени совпадает с появлением креатин-фосфагена и с последующим его нарастанием. Таким образом, в онтогенезе хемодинамики мышцы кролика мы различаем три друг с другом связанных и друг друга сменяющих периода: а) период отсутствия креатин-фосфорной кислоты; б) период появления ее; в) период ее нарастания (Х. Коштоянц).

Рука об руку с этими хемодинамическими изменениями скелетной мышцы идут и изменения основных показателей функционального состоя-

ния мышц: первоначально опыты Зольтмана (1877), а затем опыты А. Рябиновской (1934) (в нашей лаборатории) показали закономерную смену типов сокращения скелетной мышцы кролика в различные стадии онтогенеза, что видно по кимограммам на рис. 1.

Самый факт возникновения фосфагена в определенный период развития и его последующее нарастание говорят о смене типов и интенсивности химических процессов в мышце, которые, как показывают прямые опыты, находятся под влиянием трофических импульсов центральной нервной системы.

Центральная нервная система в своем трофическом влиянии на периферию (мышцы) в процессе онтогенетического развития, вероятно, поразному выявляется в связи со своей морфологической диференциацией. Этот вывод логически вытекает из приведенных выше опытных данных по определению фосфагена в мышцах и параллельных наблюдений над типом реакции животного в ответ на раздражение в различные стадии индивидуального развития. У кролика явления изменения хемодинамики мышц имеют место еще долго в постнатальный период. Уже в первые дни постнатальной жизни животного в условиях новой для него среды включение целого ряда внешних рецепторов ведет к выработке координированных движений и тормозных механизмов, которые ведут к локализации процесса возбуждения и тем самым влияют на скорость и характер его протекания. Оказалось, что у кролика в интервале между 7 и 11 днями постнатального развития, т. е. за тот промежуток времени, когда начинает функционировать зрительный аппарат, длительность сокращения уменьшается вдвое и количество фосфагена резко увеличивается.

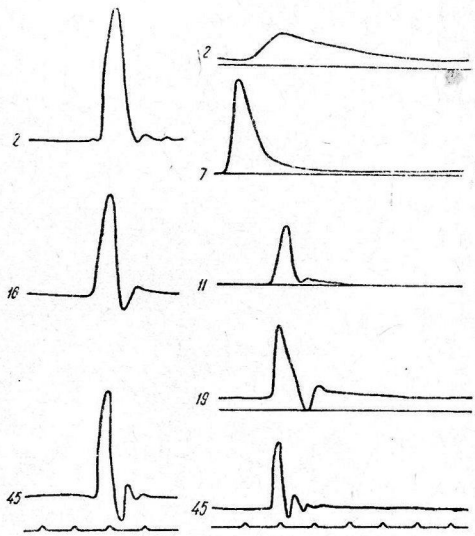


Рис. 1. Кривые сокращения мышц кролика (справа) и морской свинки (слева) в различные периоды индивидуального развития.
Нижняя линия—отметки времени по $^1/_5$ сек.; цифры—возраст в днях. Слева—морская свинка, справа—кролик.

Несколько иные отношения получились в опытах над морскими свинками, которые, как известно, рождаются зрячими, с ясно выраженной активной деятельностью мышц. Здесь не удалось обнаружить существенной разницы как в типе сокращений, так и в количестве фосфагена мышц новорожденных животных по сравнению со взрослыми (опыты А. М. Рябиновской) (рис. 1).

Таким образом, приведенные опыты делают достоверным наше предположение об онтогенетическом развитии трофической роли нервной системы. Точнее сказать, добытые нами факты являются иллюстрацией к столь естественному акту, как акт смены во времени различных форм трофических воздействий нервной системы на систему эффекторов в онтогенетическом развитии. Мы формулируем наш общетеоретический вывод следующим образом: развитие нервной системы в онтогенетическом процессе есть явление не только морфологической дифференциации ее, но и (конечно, в связи с этим) смены форм трофического влияния нервной системы на периферию. Три периода в характеристике фосфагенного обмена мышцы в онтогенезе млекопи-

тающих, описанные нами (см. выше), являются частной иллюстрацией к сказанному. Об этом же говорят многие факты онтогенеза биохимических процессов, накапливающиеся в наши дни.

Располагая этими фактами, можем ли мы остановиться перед анализом явлений, которые находятся на границе между вопросами развития трофической роли нервной системы, с одной стороны, и роли трофического влияния нервной системы на онтогенетические процессы в целом,—с другой? Конечно, нет. Более того, факт трофического влияния нервной системы настолько демонстративно показан в ряде экспериментов на здоровых и больных взрослых организмах (Павлов, Орбели, Сперанский и др.), что теоретически ошибочным было бы отрицание трофического влияния нервной системы на ход онтогенеза, начиная с ранних стадий диференциации нервной системы. У взрослых животных на базе законченной диференциации тканей и органов в ответ на раздражение клеток имеют место те или иные рабочие акты, как-то: секреция, сокращение и т. п. Трофическое влияние нервной системы, как известно, обеспечивает, «адаптирует» ход именно этих рабочих актов. В ранних же стадиях развития, когда в разгаре диференциация клеток или когда диференциация не завершена, нервно-трофическое влияние должно сказаться именно на этой стороне жизни развивающихся клеток.

В какой форме осуществляется это влияние? В форме ли выработки локальных активаторов развития типа нейрогуморов еще с момента закладки невральной трубки, в форме ли образования дистантных нейрогуморальных активаторов, появляющихся по мере диференциации нервной системы и замкнутой системы кровообращения, в форме ли взаимных коррелятивных связей систем, имеющих некоторое родство в иннервационном аппарате на основе сегментальных отношений иннервационного аппарата, в форме ли прямого воздействия нервного импульса на данный развивающийся орган, ведущий к поддержанию в нем определенного тонического состояния и выработке в этом органе особых веществ, или еще в какой-либо иной форме—сказать сейчас трудно. Нет или почти нет работ в этом направлении. Однако этот вопрос, как мы говорили, встает перед исследователем.

Мы также подошли к экспериментальному анализу этого вопроса. Приведенные выше факты развития типов сокращения и фосфагенного обмена скелетных мышц у грызунов вскрывают определенную закономерность во взаимоотношениях между диференцирующейся (морфологически и физиологически) нервной системой и периферией (мышцами). Как было указано выше, еще долго в постнатальный период слепорождающихся кроликов идет формирование мышечного аппарата, что выражается в резкой разнице между типом сокращения и количеством фосфагена мышц новорожденных и взрослых животных. Напомним еще раз, что первый резкий скачок в физиолого-химической характеристике мышцы происходит в период прозревания животного. Здесь мы имеем дело не только с частным случаем, но со случаем, где открываются новые отношения между нервной системой и онтогенезом органов животного. У животных, рождающихся слепыми, момент прозревания, являющийся важной стадией «биологической хронологии онтогенеза», сопровождается возникновением новой чрезвычайно важной связи центральной нервной системы с внешней средой. После прозревания новый для организма ритм—ритм световых колебаний, воспринимаемый зрительным аппаратом,—создает новое состояние центральной нервной системы, что в свою очередь сказывается в коренной перестройке влияния центральной нервной системы на развивающиеся органы. Как результат всех этих наблюдений, как следствие всех приведенных соображений возник вопрос о постановке опытов с изучением онтогенетических изменений мышцы исследованных

животных после денервации изучаемых мышц. Такой эксперимент по моему предложению и был поставлен в нашей лаборатории А. М. Рябиновской.

А. М. Рябиновская производила денервацию одной задней конечности путем перерезки седалищного нерва в области бедра у кролика в возрасте 7—8 дней и после этого исследовала характер сокращения одноименной мышцы как оперированной, так и контрольной стороны. Такие же опыты были поставлены с морской свинкой. Результаты экспериментов весьма отчетливы и наглядно представлены в кимограммах на рис. 2 и 3.

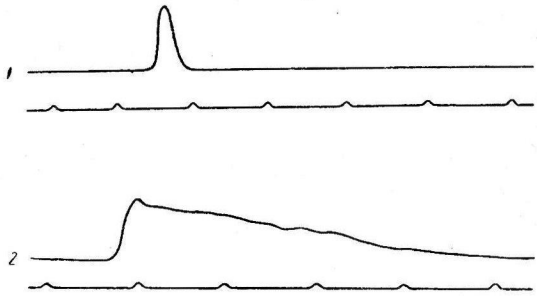


Рис. 2. Кривые сокращения икроножной мышцы взрослого кролика:
1—нормальной конечности, *2*—конечности, денервированной в первые дни рождения.

Анализ кимограмм приводит к выводу о том, что денервация мышцы на ранних стадиях индивидуального развития вызывает остановку развития функции мышцы. Тип кривой сокращения денервированной мышцы взрослого кролика напоминает собой тип сокращения мышцы новорожденного животного. Нам могут возразить, что в данном эксперименте мы имели дело с общеизвестным явлением дегенерации мышцы после денервации, которая изучена для мышц взрослых особей, но именно в последней части возражения кроется и ответ на возражение. Опыт денервации мышцы взрослой особи отличается от опыта денервации мышцы той же особи на ранних стадиях развития. Отличие заключается в том, что мышечная клетка конечности кролика на ранних стадиях развития представляет собой клетку с еще незаконченным циклом индивидуального развития. Мы это ясно видели на примере развития мышечной деятельности кролика (рис. 1). При полной сохранности васкуляризации с вытекающим отсюда явлением двустороннего обмена веществ при денервации на ранних стадиях онтогенеза задерживается специфический процесс онтогенетической дифференциации (как функциональной, так, вероятно, и структурной) мышечной клетки. Это в корне отличается от процесса дегенерации мышечной клетки при денервации мышцы взрослого животного, где онтогенез мускульной клетки в основном закончен.

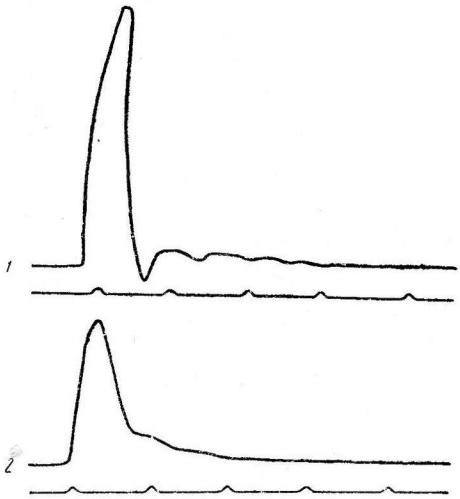


Рис. 3. Кривые сокращения икроножной мышцы взрослой морской свинки:
1—нормальной конечности, 2—конечности, денервированной в первые дни рождения.

В связи с этим особенно интересны приводимые нами данные о морской свинке, у которой, как мы указывали выше, кривая сокращения мышцы новорожденного животного мало отличается от кривой взрослого. Опыт показывает, что денервация у морской свинки в первые дни рождения почти не меняет типа сокращения,—она изменяет лишь высоту сокращения (ср. кривые рис. 1 и 3).

Эксперимент с денервацией мышцы на ранних стадиях индивидуального развития, как ни схож он внешне с экспериментом денервации

мышцы взрослого животного, для биологического способа мышления является убедительным доказательством зависимости хода онтогенеза мышцы от нормальных отношений развивающегося органа и нервной системы.

Конечным выводом из наших наблюдений, говорящих о том, что для онтогенеза функций мышц кролика крупное значение играет прозревание животного, являлась необходимость постановки опытов по изучению влияния на ход онтогенеза мышц выключения зрительного аппарата на ранних стадиях онтогенеза.

Если, как указывалось выше, включение на определенной стадии развития столь важных экстероцепторов, как зрительные, вызывает резкое изменение типа сокращения мышц, носящих характер стадии развития функций, то надо ожидать, что оперативное удаление зрительных экстероцепторов должно вызвать задержку стадий онтогенетического развития мышц. Опыты в этом направлении ведутся, по моему предложению, А. М. Рябиновской в настоящее время. Уже полученный фактический материал (скачкообразное укорочение длительности мышечного сокращения при прозревании кролика между 7 и 11 днем как стадия развития мышц) и начатые эксперименты говорят о той же огромной роли трофического характера, которую играет нервная система в онтогенезе органов. Мы показали это в отношении мышц кроликов, рождающихся слепыми. Исследования других систем могут дать новый материал.

Описываемое явление служит иллюстрацией онтогенетического значения трофической роли нервной системы. Тот факт, что круг слепорождающихся животных довольно велик, указывает на более широкое значение явления и вместе с тем делает возможным дальнейшее исследование вопроса.

При анализе вопроса об участии трофического влияния нервной системы в онтогенетическом развитии мы встречаемся также с такими сложными соотношениями в развитии отдельных систем зародыша, которые дают основание рассматривать вопросы трофического влияния нервной системы в плоскости явлений филогенетического порядка.

Конкретным примером для иллюстрации этой мысли являются блестящие исследования акад. А. Н. Северцева, посвященные онтогенезу спинной мускулатуры черепах, претерпевших, как известно, резко выраженную редукцию в процессе филогении. Появление щита у этих рептилий тесно коррелировано с выпадением почти всей спинной мускулатуры; Северцев рассматривает это как пример филогенетической редукции органов. Онтогенетические исследования акад. А. Северцева показали нам, что на ранних стадиях индивидуального развития черепах спинная мускулатура этих животных представлена в совершенно нормальном виде. Гистологические препараты сомитов на ранних стадиях индивидуального развития показывают нормальную структуру поперечнополосатой мускулатуры. Но вот по мере дальнейшего развития онтогенетического процесса начинает заметно нарушаться нормальная структура этой мускулатуры, а на более поздних стадиях наступает полная редукция спинной мускулатуры и образование на ее месте соединительной ткани, иными словами, онтогенез спинной мускулатуры черепах отражает историческую закономерность филогенетической редукции спинной мускулатуры этих животных. Внимательно просматривая микрофотограммы акад. Северцева, изображающие спинную мускулатуру черепах в различные стадии индивидуального развития, мы имели возможность убедиться в прямом участии в этом сложном биологическом явлении нервной системы. Именно: первоначальная картина нормальной структуры поперечнополосатой мускулатуры сопровождается богатой иннервацией этой мускулатуры из ряда спинномозговых корешков. В дальнейшем по мере редук-

ции мускулатуры ясно видно также выпадение нервных волокон. А уже в конечных стадиях, когда мускулатура целиком превращается в соединительную ткань, полностью выпадают и нервные элементы. Параллелизм в редукции мускулатуры и нервной системы совершенно ясен. Без прямых экспериментов было бы несвоевременно говорить о том, что сложный комплекс редукции спинной мускулатуры в онтогенезе черепах наступает по причине первичного выпадения трофического влияния нервной системы. Там, где мы имеем дело с процессами индивидуального развития, трудно говорить только о возможных внешних причинах: начало редукции мускульных волокон в онтогенезе черепах может быть стадией их развития, т. е. связано с внутренними причинами развития, но так или иначе параллелизм в выпадении нервно-мышечного комплекса в разбираемом случае ясен. С физиологической точки зрения разбираемый пример показателен в том отношении, что позволяет выводы из прямых физиологических экспериментов, доказывающих дегенерацию мышц вслед за их денервацией, использовать для анализа сложных явлений дегенерации мускулатуры филогенетического порядка, наблюдаемой нами в онтогенезе животных. Наконец, приведенный пример исключительно наглядно демонстрирует, что для исследования более широкого значения в природе трофического влияния нервной системы надо выйти за пределы физиологического эксперимента на обычных лабораторных животных и использовать те формы животных и те стадии развития их, которые наиболее демонстративно раскрывают изучаемую закономерность.

DER TROPHISCHE EINFLUSS DES NERVENSYSTEMS IN DER ONTOGENESE DER TIERE

Ch. S. Koschtojanz

(Moskau)

Es wird vom Verfasser die Frage aufgestellt über die Bedeutung des trophischen Einflusses des Nervensystems auf die Prozesse der ontogenetischen Entwicklung der Tiere. An Hand des vom Verfasser und von seinen Mitarbeitern erhaltenen Tatsachenmaterials wird die Bedeutung der trophischen Einflusses des Nervensystems in der Ontogenese der Nagetiere und Amphibien gezeigt. Die erwähnten Tatsachen sind: a) der Typus der Muskelkontraktionen und der Gehalt der Muskeln an Phosphagen in verschiedenen Stadien der Ontogenese hängt von dem Grade der Differenzierung des Nervensystems ab; so zum Beispiel fehlt das Kreatin-Phosphagen in den Muskeln des Kaninchenembryos zu der Zeit, als durch lokale Reizung eine ausgebreitete diffuse Reaktion hervorgebracht wird; b) bei Nagetieren, die bei der Geburt blind sind (zum Beispiel Kaninchen), lässt sich während der Periode, als die neugeborenen Tiere das Sehvermögen erlangen, eine plötzlich eintretende Verkürzung der Dauer der Muskelkontraktion beobachten, was offenbar durch die Einschaltung von neuen Exteroceptoren und der dadurch hervorgebrachte Umstellung im zentralen Nervensystem bedingt wird; c) durch eine Denervierung der Muskeln der Extremitäten in den ersten zwei Tagen nach der Geburt wird beim Kaninchen, dass mit einer unvollendeten Differenzierung der Muskelzellen auf die Welt kommt, die weitere morphologisch-physiologische Differenzierung dieser Muskelzellen völlig gehemmt, während beim Meerschweinchen, das vom Moment der Geburt an den Gesichtssinn besitzt und bei dem die Muskelzellen vollkommen differenziert sind, durch den erwähnten operativen Eingriff nur degenerative Erscheinungen bewirkt werden; durch die Ausschaltung der

Augen unmittelbar nach der Geburt wird bei Kaninchen die Entwicklung der Muskelzellen ebenfalls völlig aufgehalten.

Was nun die Amphibien anbelangt, so haben die Untersuchungen des Verfassers gezeigt, dass durch Entfernung von kleinen Abschnitten des Darmrohrs in frühen Entwicklungsstadien bei Axolotln eine deutliche Verspätung der Entwicklung des Rumpfes bewirkt wird: während bei normalen Axolotln das Verhältnis zwischen der Länge des Kopfes und der Länge des Rumpfes 1 : 2 gleich ist, beträgt das genannte Verhältnis bei operierten Tieren 1 Jahr nach der Operation 1 : 1, das heisst, es tritt bei diesen eine Disproportion des Wuchses hervor. Der Verfasser stellt die Ergebnisse seiner ontogenetischen Untersuchungen mit den Tatsachen und Schlussfolgerungen zusammen, die I. P. Pawlow hinsichtlich der verschiedenartigen nach Operationen am Darmkanal eintretenden Zerstörungen der Skelettmuskulatur und der Haut gemacht hat. Durch Faktoren, die bei erwachsenen Tieren eine lokale Schädigung der Gewebe hervorbringen, wird bei Organismen, die sich in der Wachstumperiode befinden, eine Disproportion des Wuchses bewirkt.

Zum Schluss weist der Verfasser hin auf die Ergebnisse der Untersuchungen von A. N. Sewertzow über die ontogenetische Entwicklung der phylogenetisch reduzierten Rückenmuskulatur der Schildkröte und lenkt die Aufmerksamkeit auf den Parallelismus, der zwischen dem Ausfall der normalen Somite dieser Muskulatur und der Nervenfasern verschiedener Rückenmarkwurzeln in späten Stadien der Ontogenese besteht.

Auf Grund der gesamten Tatsachenmaterials und einer theoretischen Auseinandersetzung der Frage spricht der Verfasser die Meinung aus, dass die von Gaskell-Pawlow vertretene Ansicht über die trophische Bedeutung des Nervensystems in der Analyse der komplizierten Erscheinungen der Ontogenese der Tiere eine weite Entwicklung erhalten müsse.

ВНЕШНЯЯ СРЕДА И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ [1]

П. С. Купалов

(Ленинград)

Поступила в редакцию 1/X 1936 г.

В работах по физиологии высшей нервной деятельности можно отметить два основных направления: с одной стороны, изучалось соотношение организма с внешней средой, осуществляемое ассоциативной условнорефлекторной деятельностью коры больших полушарий; с другой стороны, условным рефлексом пользовались просто как определенным явлением, при посредстве которого можно проникать в понимание внутренних процессов и закономерностей, определяющих работу высшего отдела нервной системы.

Более успешно развивались работы во втором направлении отчасти благодаря тому, что при изучении свойств и внутренних процессов коры больших полушарий можно было опираться на данные остальной физиологии центральной нервной системы, откуда заимствованы такие понятия, как иррадиация, индукция и т. д. Некоторые мысли были подсказаны клиникой. Первое направление явилось для физиологии совершенно необычным и сразу потребовало от физиолога новых теоретических установок. Одновременно с полным отказом от дуализма и от субъективного метода исследования с последующей психологической трактовкой предмета встала необходимость определить общее назначение и физиологическую функцию больших полушарий головного мозга. Было установлено, что эта функция состоит в тонком, совершенном уравновешивании организма с окружающей средой. В тесной связи с таким пониманием роли больших полушарий стоял и самый ход исследования, и группировка фактов, и постановка новых вопросов. В качестве основного нервного явления мы имеем здесь условный рефлекс как временную, образованную в течение индивидуальной жизни животного связь внешних воздействий на организм с его ответной деятельностью, осуществляемой врожденными нервными механизмами.

Понятие условного рефлекса в последующем было расширено и отождествлено с понятием ассоциации как временной связи, взятой в более общем виде. Экспериментальной основой явился установленный факт образования связи между двумя индиферентными раздражениями (Подкопаев). Однако, установив «полное слитие, полное поглощение» понятием ассоциации (как оно в свое время дано было психологами) физиологического понятия временной условнорефлекторной связи, мы остались при прежнем очень общем определении значения и роли больших полушарий как высшего органа, устанавливающего уравновешивание организма с внешней средой. Если мы ставим своей задачей итти в области исследования глубже и шире, вплоть до объединения с психологией, а это неиз-

[1] Доклад в Ленинградском обществе физиологов, 1936 г.

бежно, то мы наталкиваемся на значительные трудности, и становится ясным, что наша исходная точка зрения должна быть расширена. Мы не отдаем себе полного отчета в том, что два наши основные направления исследования, несмотря на их теснейшую связь, имеют и существенные отличия. Одно дело—функциональная структура и деятельность коры больших полушарий как чисто физиологического органа, как части центральной нервной системы; другое дело—кора больших полушарий как орган, устанавливающий взаимоотношение организма с внешней средой. В одном случае мы вполне удовлетворяемся такими терминами, как возбуждение, торможение и т. д., в другом—мы вынуждены вводить совершенно особые, непривычные для физиологии понятия, как исследовательский рефлекс, рефлекс на новизну и т. д. Смешение двух точек зрения может вести к существенным недоразумениям. Вот один из примеров.

Несколькими авторами (Gantt, Клещев) независимо и почти одновременно было установлено, что если определенный условный раздражитель сопровождать подкреплением значительно меньшим количеством пищи, нежели обычно, то условный пищевой рефлекс на этот раздражитель уменьшается. Факт сам по себе очень простой, но объяснение его неожиданно представило трудности. Прежние исследования позволяли считать, что при осуществлении безусловного рефлекса, в данном случае при акте еды, кора больших полушарий находится в заторможенном состоянии. Тогда приведенный выше факт получал такое толкование. При малом количестве пищи собака съедает ее скорее и корковые клетки условного раздражителя находятся более короткое время в состоянии торможения, а поэтому не успевают полностью восстановиться, не успевают после 30-секундной деятельности притти в нормальное функциональное состояние. Работоспособность клеток оказывается пониженной, и они не могут теперь дать прежней нормальной большой реакции. Но разве не очевидно, что если бы корковые клетки действительно обладали такой чрезмерной утомляемостью и столь медленным восстановлением, то кора больших полушарий была бы совершенно не пригодна для своей основной роли? Неужели суточного отдыха и сна, который является глубоким тормозным процессом, не достаточно, чтобы корковые клетки полностью восстановились и по крайней мере при первом в течение опыта применении раздражителя обнаружили свою нормальную работоспособность? Только изолированный анализ процессов головного мозга, взятого в качестве чисто физиологического органа, мог привести к такой постановке вопроса и такому объяснению.

Если назначение высшего отдела нервной системы состоит в возможно более совершенном уравновешивании организма с внешней средой, то естественно, что нервная система должна быть приспособлена к тому, чтобы давать правильное отображение явлений окружающего мира как в их простых элементарных формах, так и в сложных сочетаниях и, что особенно важно, в той временной последовательности, в какой эти явления протекают в действительности. Внешний мир является закономерным в своих проявлениях. Закономерность явлений природы, с одной стороны, должна быть как-то отражена, зафиксирована животным, с другой—животное как часть природы должно закономерно реагировать на внешнюю среду, сливаясь с ней, внося в нее явления высшего эволюционного порядка. Вполне понятно, что это отображение или, можно сказать, познание внешнего мира не может быть одинаково точным и полным у всех живых существ: оно неизбежно очень грубое у низших животных и становится все более совершенным по мере того, как мы переходим к животным высшим, и, наконец, на примере человека, высшего представителя животного царства, мы имеем уже настоящее, глубокое познание окружающего мира при помощи логического

мышления. Изучая поведение животного и тот орган, который обеспечивает это поведение, мы должны постоянно думать не только о внутренних процессах, протекающих в нервной системе, но и о тех закономерностях, которые управляют явлениями окружающей среды. Нельзя отделять механизм внутренней деятельности органа от его общей роли, от его прямого назначения.

Изложенные соображения стояли перед нами уже давно, и имеющийся в нашем распоряжении экспериментальный материал давно заставлял нас поставить более широко вопрос о соотношении между организмом и внешней средой.

12 лет назад мы производили опыты на собаке, у которой были выработаны положительные и тормозные условные пищевые рефлексы на механическое раздражение различных участков кожи. Раздражение пяти определенных мест кожи было связано с подкармливанием животного, а раздражение других четырех мест было отдифференцировано, и эти места имели тормозное значение. Места кожи, вызывающие положительный и тормозной эффект, были расположены в правильном шахматном порядке, почти на равном расстоянии друг от друга. В начале работы с собакой мы применяли раздражение положительных и тормозных мест в самой разнообразной последовательности без всякой системы. Несмотря на то, что собака была исключительно хорошая, сильного типа нервной системы, нам не удалось в течение двухлетней работы выработать хорошие диференцировки, т. е. получить отсутствие слюноотделения при применении тормозных раздражений. Имелись постоянные колебания и в величине положительных условных рефлексов.

Изучая протоколы опытов, можно было отчетливо видеть, что нервная система животного имеет чрезвычайную склонность фиксировать определенный порядок в применении раздражителей. Достаточно было применить в течение двух-трех опытов подряд какую-либо определенную последовательность, например, брать два положительных раздражителя, затем тормозной, снова два положительных, опять тормозной, как начинали улучшаться и диференцировки, и положительные рефлексы. Становилось ясным, что высшая нервная система чрезвычайно приспособлена для реагирования на закономерную последовательность внешних воздействий, что разыгрывающиеся при этом внутренние процессы обеспечивают наиболее правильные ответные реакции. Можно было думать, что мы преподносим животному слишком колеблющийся, ненормально сложный для него внешний мир, что нервная система собаки приспособлена для более простой в своих закономерностях внешней среды.

Тогда мы радикально изменили постановку наших опытов. Мы начали применять все раздражители в строгой ритмической последовательности. Сначала бралось крайнее положительное место, через 7 мин. смежное с ним тормозное, еще через 7 мин. следующее смежное положительное и т. д. Результат этого сказался в том, что очень скоро стали получаться полные нули при применении тормозных раздражений и высокие ровные цифры при применении положительных раздражений. Было установлено, что внутренний механизм этого состоял в урегулировании процессов положительной и отрицательной индукций.

Таким образом, отчетливо выступило то, что внутренние процессы коры больших полушарий чрезвычайно приспособлены к реагированию нервной системы на закономерные колебания внешней среды.

Эти наблюдения повели к дальнейшему ряду исследований, подчеркнувших чрезвычайно выраженное свойство коры больших полушарий фиксировать ту последовательность во времени нервных процессов, которая была вызвана внешними воздействиями, и установивших способность высшей нервной системы воспроизводить, повторять имевшую место

в прошлом последовательность нервных процессов в виде правильной смены соответствующих состояний коры больших полушарий. Ясно, что по существу дело идет о том же свойстве, которое лежит в основе образования условного рефлекса, но мы наблюдаем его теперь в более полной и широкой форме.

Вот несколько соответствующих фактов. Некоторые из собак в паузах между применением раздражителей адресуются к ним, обнаруживая всем своим поведением, что они ждут действия определенного и положительного условного раздражителя и следующей за этим дачи еды. Этот и многие другие факты с несомненностью указывают на наличие у собак конкретных образов, так сказать, конкретного мышления, определенных конфигураций нервных состояний, которые возникают в результате закономерной смены нервных процессов. Кора больших полушарий в паузах между применением условных раздражителей не остается пассивным органом, но в какой-то форме воспроизводит ход предыдущих опытов. Это можно было доказать специальными экспериментами. Мы установили, что у одной из собак указанная выше деятельность коры полушарий в промежутках между применением условных раздражителей вела к очень колеблющимся в своей величине условным рефлексам. Но это имело место только до тех пор, пока мы применяли очень сложную систему условных рефлексов. Достаточно было перейти на длительное применение одного условного раздражителя, и рефлексы становились ровными. Деятельность коры больших полушарий, состоящая в тенденции как-то воспроизводить ход предыдущих опытов, нарушала правильное течение условных рефлексов. Можно было считать, что если нервная система животного в данный момент подготовлена к действию одного условного раздражителя, например, звукового, но вместо этого дается кожно-механическое раздражение, то это может значительно изменить величину рефлекса на кожно-механическое раздражение, и рефлекс на кожно-механическое раздражение может оказаться очень низким. Длительное применение одного лишь кожно-механического раздражителя давало очень ровные и высокие рефлексы. Но достаточно было вернуться к применению звукового раздражителя метронома, как рефлексы на кожно-механическое раздражение, даже если в течение опыта применялись только они, становились колеблющимися в своей величине. Применение в течение долгого времени одного метронома точно так же начинало давать ровные цифры.

Смысл этого ясен. При применении нескольких условных раздражителей мы предъявляем животному более сложную внешнюю среду. Отображая, фиксируя эту среду, животное должно ответить более сложной системой нервной деятельности. И для некоторых собак эта задача оказывается трудной. Трудность проявляется не в том, что возникают какие-либо нарушения нервной деятельности патологического характера, но в том, что нервная система, стремящаяся правильно отобразить внешнюю среду, не в состоянии этого сделать,—она оказывается неподготовленной к очередному воздействию и не дает в данный момент правильной условной реакции.

У собаки, имевшей специально кожно-механические рефлексы с правильным чередованием положительных и тормозных раздражителей, можно было установить, что после применения одного или нескольких раздражителей в дальнейшем происходит волнообразное изменение возбудимости коры больших полушарий, довольно точно воспроизводящее ход обычного опыта. После применения положительного раздражителя через 7 мин. имелось понижение возбудимости, раздражение положительных участков кожи давало в этот момент уменьшенные рефлексы. Еще через 7 мин., т. е. через 14 мин. после применения положительного раздражителя, имелось повышение возбудимости, раздражение положитель-

ного участка давало нормальный по величине эффект. Наконец, еще через 7 мин. снова имелось понижение возбудимости. Таким образом, нервная система воспроизводила всю выработанную ритмику, которая была создана и закреплена стереотипной последовательностью внешних воздействий в форме условных раздражений с последующим подкреплением или неподкреплением едой: нервная система воспроизводила определенную закономерность внешней среды.

Когда мы попытались выработать у этой собаки новый рефлекс на появление светлого круга, то этот рефлекс вырабатывался с трудом, и в первое время применение круга воспроизводило прежнюю затверженную систему кожно-механических рефлексов. Круг ритмически то давал пищевой рефлекс с условным слюноотделением, то давал нули. После длительного применения одного круга рефлекс на него стал ровным. Тогда можно было получить такой результат: если мы начинали опыт с применения нескольких кожно-механических раздражителей, а затем переходили на сплошное применение круга, то круг снова начинал давать ритмически колеблющиеся цифры; и, наоборот, если мы начинали опыт с нескольких применений круга, а затем переходили к кожно-механическим раздражителям, то тормозные раздражители давали не полный нуль, как обычно, но небольшой положительный эффект. В обоих случаях начало опыта и создание определенной смены нервных состояний оказывали влияние на весь дальнейший ход опыта. Кора больших полушарий воспроизводила затверженную систему рефлексов в виде последовательной смены своих состояний.

Мы видим, что нервная система животного связывает весь опыт в одно целое. Внешняя действительность, воздействовавшая в определенной последовательности на животное, фиксируется и отображается как смена определенных нервных состояний, а это подготавливает кору больших полушарий к определенным закономерно протекающим во времени реакциям. Если перевести эти выводы на более общий и короткий психологический язык, то можно сказать, что животное воспроизводит умственно весь ход опыта и через определенный промежуток времени ожидает то одного, то другого воздействия.

Данное явление еще более резко выступило при другой форме опыта. В течение долгого времени мы стереотипно в правильной последовательности применяли только кожно-механические раздражители. Затем за две минуты до какого-либо—или положительного, или тормозного—раздражителя экстренно применяется новый, необычный для животного сильный, раздражитель: звук или сильный свет электрической лампы. Это вызывало появление небольшого слюноотделения как перед положительными, так и перед тормозными рефлексами, т. е. нарушало обычный нормальный ход нервных процессов. И интересно, что теперь такое же слюноотделение появлялось и на следующий день, а иногда и несколько дней подряд, причем оно имело место при нашем обычном опыте с применением одних кожно-механических рефлексов и как раз в тот момент, когда в прошлом были применены экстренные раздражители. Следовательно, достаточно было только один раз нарушить определенное течение нервных процессов, вызвать другую их последовательность, и мы получали в последующем воспроизведение этой новой последовательности. Это подчеркивает наличие очень тонкой связи организма с внешней средой. Прежний внешний мир, прежние соотношения, закономерности прочно удерживаются нервной системой.

Все эти факты с очевидностью показывают, что явление временной связи, т. е. образование новых замыканий и фиксирование определенной последовательности нервных процессов, тесно связано со свойством репродукции, воспроизведения той последовательности нервных со-

стояний коры больших полушарий, которая имела место в прошлом под влиянием воздействий внешней среды. Биологический смысл этого состоит в том, чтобы дать правильное отображение закономерного в своих проявлениях окружающего мира.

Факты, в некотором отношении аналогичные описанным нами, были в последующем получены в лабораториях акад. И. П. Павлова несколькими сотрудниками (Асратян, Скипин и др.). На основании этих фактов было сформулировано понятие о динамической стереотипии высшего отдела головного мозга. Эта формулировка не подчеркивает свойства воспроизведения нервных процессов, являющегося, по нашему глубокому убеждению, основным для высшей нервной системы.

Если мы говорим, что условный рефлекс есть временная нервная связь бесчисленных агентов окружающей животное среды с определенными деятельностями организма, то создается впечатление, что условнорефлекторные связи не вносят ничего существенно нового в эти деятельности, а это не так. Если мы говорим, что основная физиологическая функция больших полушарий состоит в постоянном присоединении бесчисленных сигнальных условных раздражителей к ограниченному числу первоначальных прирожденных безусловных раздражителей, в постоянном дополнении безусловных рефлексов условными, то мы устанавливаем лишь внешнюю связь между условным раздражителем и безусловной реакцией. Создается впечатление, что условный рефлекс—это тот же безусловный, но только вызванный другим агентом, что деятельности организма остаются в основном одинаковыми, не изменяются, не совершенствуются, что все, что дает кора больших полушарий, состоит лишь в том, что эти деятельности вызываются теперь большим числом агентов. Но с этим никак нельзя согласиться: не только мы, но и высшие животные благодаря коре больших полушарий могут осуществлять принципиально новые нервные деятельности. Благодаря этим новым деятельностям, новому поведению мы становимся совершенно иными. Если и у человека остаются те же примитивные реакции, что и у животного,—пищевой, половой, оборонительный и т. д. рефлексы, то это говорит лишь об истоках его происхождения, но не о том, что он в процессе эволюции ничего принципиально нового не приобретает. Пусть в отношении животных можно еще сказать, что наличие условных сигналов ведет к тому, что инстинкты все полнее и совершеннее удовлетворяются, все вернее сохраняется организм среди окружающей среды, но в отношении человека такая формулировка будет далеко не достаточной. Неужели наша жизнь есть лишь удовлетворение инстинктов, и роль коры больших полушарий состоит лишь в поставлении большего числа и более сложных сигналов? Как часто человек во имя идеи жертвует даже своей жизнью, пренебрегая своим основным инстинктом. Можно, конечно, настаивать на термине и сказать, что человек имеет более многочисленные и совершенные инстинкты. Но если все по своему механизму, по своей значимости, по своей сущности целиком приравнивать к инстинктам и различным связям, то это будет ничем неоправдываемое упрощение и отказ от возможности плодотворного изучения более сложных и новых явлений.

Практически же перед нами стоят два требования при постановке новых вариаций опытов и оценке экспериментальных результатов: мы должны всегда иметь в виду, как, в какой последовательности внешний мир в форме нашей экспериментальной обстановки и наших воздействий был преподнесен нами животному, учитывать всю историю образования определенного соотношения между организмом и внешней средой; и, далее, мы должны постоянно отдавать себе отчет, насколько наши воздействия отвечают той реальной действительности, для которой создана нервная система данного животного.

ENVIRONMENT AND ACTIVITY OF THE CORTEX

P. S. Kupalov

Leningrad

The author has turned his attention to the very pronounced property of the cortex to reproduce the definite sequence of nervous processes which were previously evoked by regularly timed conditioned stimuli.

This property of reproduction is of outstanding importance for the elaboration of conditioned reflexes and especially for the formation of integrated systems of reflexes. Its biological significance consists in the correct reflection of the surrounding events for the most adequate cognition of the external world.

THE MYELENCEPHALIC SYMPATHETIC CENTRE AND ITS RELATION TO THE HYPOTHALAMIC SYMPATHETIC CENTRE

Robert K. S. Lim

From the Department of Physiology,
Peiping Union Medical College, Peiping

The existence of a myelencephalic sympathetic centre at the site of the vasomotor centre has been established (1, 2) on the basis of the following evidences obtained chiefly in dogs and partly in cats under chloralose anaesthesia.

1. Stimulation of the pressor or vasomotor centre in the floor of the IVth ventricle calls forth typical sympathetic responses in vagotomized animals, viz.:

a) cardiac acceleration,

b) constriction of the blood vessels of the intestine, kidney, uterus and limbs,

c) contraction of the plain muscle of the pupillary sphincter, nictitating membrane, bronchioles, tail hair, spleen, intestine, colon, bladder and uterus,

d) secretion of the liver (increase of blood sugar), adrenal and sweat glands.

2. The localization of the myelencephalic sympathetic centre at the site of the vasoconstrictor centre, i. e. at a point at or above the inferior fovea and in the vicinity of the vestibular nuclei, is established by the fact that on stimulating the floor of the IVth ventricle this area alone gives maximal effects for the various functions tested.

3. That the myelencephalic area functions as a true centre is proved by the possibility of obtaining reflex sympathetic responses by stimulating the sciatic nerve in animals deprived of hypothalamic connexions by a complete midbrain section. The criticism that the effect observed might be mediated through spinal sympathetic centres is ruled out by the fact that section of the dorsal halves of the cord at cervical segment 1 or 2 in the same animals abolishes the sciatic response.

4. The spinal pathway descends uncrossed in the ventrolateral column of the cord, since after cauterization of one ventrolateral column at cervical 1 or 2, stimulation of the ipsilateral myelencephalic sympathetic centre is without effect. Further, injury of the sympathetic pathway on one side at cervical 1 or 2 is accompanied by a fall of blood pressure to just below 100 mm Hg, while destruction of both sympathetic tracts at the same level reduces the blood pressure to nearly shock level, namely to 40—50 mm Hg.

5. Dogs which have been deprived of both myelencephalic sympathetic centres or which have been subjected to bilateral cauterization of the ventrolateral tracts in the upper cervical cord have not (in experiments so far conducted) survived more than 6 days. Unlike other animals with equally extensive lesions of other parts of the cord, the former remain lethargic and unresponsive throughout the period of survival. While this description of the effects of high bilateral central sympathetic lesions is preliminary and tentative, the marked lethargy exhibited by these animals constitutes a syndrome which is unique in our experience.

The question arises as to the rôle of the sympathetic centres in the hypothalamus and myelencephalon. From its proximity to the vestibular nuclei, and on the analogy of the relation of these nuclei to somatic motor function, it is suggested that the myelencephalic sympathetic centre serves to control «v i s c e r a l p o s t u r e». Changes in visceral or vegetative function which do not involve feeling or emotion must take place incessantly in relation to alterations of body posture, exercise, digestion, temperature etc. It is these non-emotional reflex adaptations which might be conceived to be mediated by the myelencephalic centre. The hypothalamic centre, on the other hand, appears to be associated with feeling and emotion. According to Cannon, psychic manifestations involve the activity of the hypothalamic centre. Whether the hypothalamic discharges act directly on the spinal sympathetic (preganglionic) cells or whether they are relayed via the myelencephalic neurones, we do not know, although such evidence as we have of the effect of bilateral ventrolateral cord section seems to indicate that there are no important direct pathways between the hypothalamus and the spinal segments.

Thus it is suggested that «p o s t u r a l s y m p a t h e t i c r e f l e x e s» are mediated through the myelencephalic centre, while «e m o t i o n a l s y m p a t h e t i c r e a c t i o n s» are aroused through the hyptohalamic centre.

This report is offered in homage to the memory of a great Master of Physiology, Ivan P. Pavlov, by the author and his colleagues, Drs. Mabel P. Chen, Shih-Chun Wang and Chien-Lung Yi.

REFERENCES

1. S u h T. H., W a n g C. H. and L i m R. K. S., Chinese J. Physiol., *10*, 61, 1936.
2. C h e n M. P., L i m R. K. S., W a n g S. C. and Y i C. L. Ibid., *10*, 1936, in press.

МИЭЛЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ СИМПАТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР И ЕГО ОТНОШЕНИЕ К ГИПОТАЛАМИЧЕСКОМУ СИМПАТИЧЕСКОМУ ЦЕНТРУ

Robert K. S. Lim

From the Department of Physiology, Peiping Union Medical College, Peiping

Существование миэлэнцефалического симпатического центра в месте расположения вазомоторного центра было установлено (1, 2) на основании следующих фактов, полученных главным образом на собаках, а частично на кроликах при анестезии хлоралозой.

1. Раздражение прессорного или вазомоторного центра на дне IV желудочка вызывает типичные симпатические реакции у ваготомированных животных, как-то:

а) учащение сердечных сокращений;

б) сужение кровеносных сосудов кишок, почек, матки и конечностей;

в) сокращение гладких мышц сфинктера зрачка, мигательной перепонки, бронхиоль, волосяных мешочков хвоста, селезенки, тонких и толстых кишок, мочевого пузыря и матки;

г) секрецию печени (возрастание сахара крови), надпочечников и потовых желез.

2. Локализация миэлэнцефалического центра в непосредственной близости от места расположения сосудосуживающего центра, т. е. в точке, лежащей около нижнего углубления или над ним и рядом с вестибулярными ядрами, доказывается тем фактом, что при раздражении дна IV желудочка только одна эта область дает максимальную реакцию со стороны исследованных функций.

3. То, что миэлэнцефалическая область является подлинным центром, доказывается возможностью получения рефлекторных симпатических

реакций при раздражении седалищного нерва у животных, лишенных гипоталамических связей посредством полной перерезки среднего мозга. То возражение, что наблюдаемый эффект может осуществляться за счет спинального симпатического центра, исключается фактом исчезновения реакций с седалищного нерва у тех же животных при перерезке дорзальных частей спинного мозга на уровне I или II шейного сегмента.

4. Спинальные пути спускаются в вентролатеральных столбах спинного мозга без перекреста, так как каутеризация одного из вентролатеральных столбов на уровне I или II шейного сегмента приводит к уничтожению эффекта от раздражения миэлэнцефалического симпатического центра той же стороны. Далее, поражение симпатического пути на одной стороне на уровне I или II шейного сегмента сопровождается падением кровяного давления до 100 мм ртутного столба, в то время как разрушение обоих симпатических трактов на том же уровне вызывает почти такое же падение кровяного давления, какое наблюдается при шоке, а именно до 40—50 мм.

5. Собаки, которые были лишены обоих миэлэнцефалических симпатических центров или подвергались двусторонней каутеризации вентролатеральных путей в верхней части шейного отдела спинного мозга, не выживали (в проведенных до сих пор опытах) более 6 дней. В отличие от других животных с такими же обширными поражениями в других отделах спинного мозга данные собаки в течение всего периода своего существования после оперативного вмешательства находились в состоянии невозбудимости и летаргии. В то время как это описание эффектов, наблюдаемых в результате высоких двусторонних центральных симпатических поражений, является лишь предварительным, ясно выраженная у этих животных летаргия представляет собою синдром, единственный в своем роде среди всех наших наблюдений.

Возникает вопрос, какова же роль симпатических центров гипоталамуса и миэлэнцефалона? В связи с близостью расположения последнего к вестибулярным ядрам и по аналогии с отношением этих ядер к соматической двигательной функции высказывается предположение, что миэлэнцефалический симпатический центр служит для регулирования «висцеральной установки». Изменения висцеральных или вегетативных функций, не сопровождающиеся ощущениями или эмоциями, должны возникать постоянно при переменах, происходящих в положении тела, при физических упражнениях, процессах пищеварения, при изменениях температуры и т. д. Можно представить, что как раз эти не эмоционального порядка рефлекторные приспособления осуществляются за счет миэлэнцефалического центра. Гипоталамический центр с другой стороны, повидимому, связан с ощущениями и эмоциями: согласно Cannon, психические проявления вовлекают в деятельность гипоталамический центр. Действуют ли импульсы, исходящие из гипоталамического центра, непосредственно на спинальные симпатические (преганглионарные) клетки, или же происходит переключение в миэлэнцефалических невронах,—мы не знаем, хотя те данные, которые мы имеем относительно влияния двусторонней вентролатеральной перерезки спинного мозга, как будто бы говорят за отсутствие сколько-нибудь значительных прямых путей между гипоталамусом и спинальными сегментами.

Таким образом, высказывается предположение, что «установочные симпатические рефлексы» осуществляются посредством миэлэнцефалического центра, в то время как «эмоциональные симпатические реакции» возникают благодаря деятельности гипоталамического центра.

Настоящая работа представлена автором и его сотрудниками докторами Mabel P. Chen. Shih-chun Wang и Chien-lung Ii для того, чтобы почтить память великого мастера физиологии И. П. Павлова.

A NEW METHOD FOR THE PREPARATION OF FURANOSE DERIVATIVES OF PENTOSES. MONOACETONE-L-ARABINOFURANOSIDE

P. A. Levene and *Jack Compton*

From the Laboratories of The Rockefeller Institute for Medical Research, N. Y.

A study of the order of reactivity of the hydroxyl groups in certain derivatives of monosaccharides toward acylating reagents has shown that the primary hydroxyl is preferentially esterified. Making use of an open-chain mercaptal derivative of hexoses, Fieser and Schweizer (1) found that unimolar benzoylation always resulted in the formation of a 6-benzoyl derivative. Similarly with the pentoses monobenzoyl pentose mercaptal derivatives were obtained in which the benzoyl group was thought to be in position (5). Direct experimental evidence in favour of this assumption, however, was lacking.

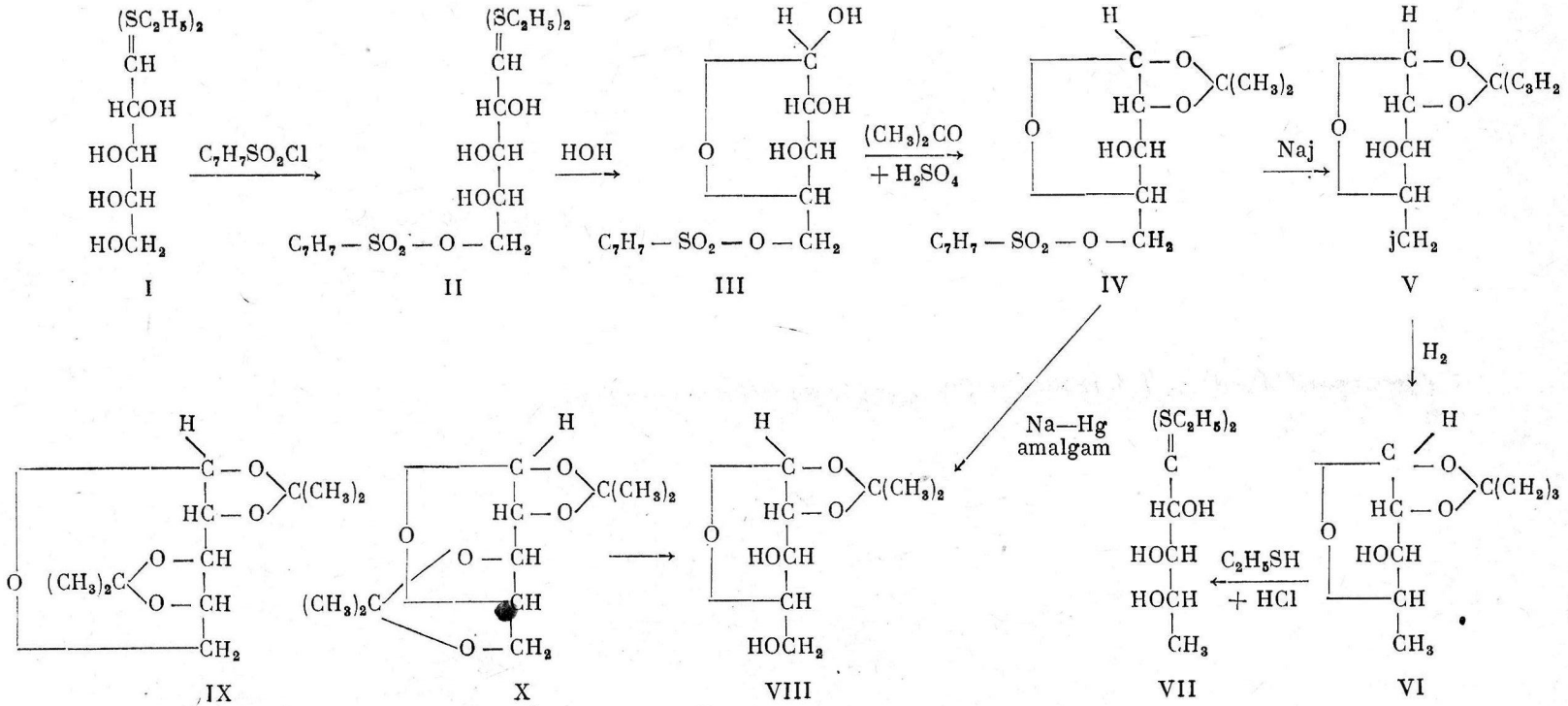
Definite information as to the location of the acyl group was of great importance in connection with the work that has been in progress in this laboratory for some time directed toward the synthesis of furanose derivatives of pentoses. For the solution of this problem, advantage was taken of the unusual stability of p-toluenesulphonyl (tosyl) derivative of sugars. Thus *l*-arabinose diethyl mercaptal (I) when treated with one equivalent of p-toluenesulphonyl chloride in pyridine solution yielded a crystalline tosyl *l*-arabinose diethylmercaptal (II). The position of the tosyl group has been determined by two independent methods which show conclusively that the tosyl group is in position (5).

The removal of the mercaptal groups from (II) may be easily accomplished by use of the method developed by Wolfrom (2) for the preparation of aldehydo-sugar acetates to yield 5-tosyl *l*-arabinose (III). In this substance the oxidic ring can only occupy the $<1,4>$ positions and this general method of preparing furanose derivatives of pentoses should be capable of wide extension. When an aqueous solution of (III) is treated with phenylhydrazine in acetic acid solution, a crystalline hydrazone immediately separates, which serves to characterize this sugar derivative.

The condensation of 5-tosyl *l*-arabinose with acetone in the presence of acid and anhydrous copper sulphate results in the formation of crystalline 5-tosyl monoacetone *l*-arabinose (IV). The action of sodium iodide in acetone solution (3) on (IV) leads to the formation of crystalline 5-iodo monoacetone *l*-arabinose (V). The reduction of (V) with Raney's catalyst in the presence of alkali proceeds smoothly (4) to yield crystalline monoacetone *l*-arabomethylose (VI). The conversion of (VI) into the easily crystallizable substance, *l*-arabomethylo-diethyl mercaptal (5) (VII) is accomplished through simultaneous hydrolysis and mercaptal formation. The knowledge of the structure of (VII) (6) carries with it information as to the structure of 5-tosyl *l*-arabinose diethylmercaptal.

The second method employed in establishing the position of the tosyl-group in 5-tosyl *l*-arabinose diethyl mercaptals has been as follows: 5-tosyl *l*-arabinose diethyl mercaptal was converted into 5-tosyl methyl-*l*-arabinoside by the procedure of Pacsu (7). This substance was then acetylated to

Table 1


(SC2H5)2
CH
HCOH
HOCH
HOCH
HOCH2
I
C7H7SO2Cl
C7H7 — SO2 — O — CH2
II
HOH
H OH
C
HCOH
HOCH
CH
III
(CH3)2CO
+ H2SO4
C(CH3)2
HC — O
IV
Naj
C(C3H2
jCH2
V
H2
Na—Hg
amalgam
C(CH2)3
VI
C2H5SH
+ HCl
CH3
VII
VIII
(CH3)2C
IX
X

yield 5-tosyl diacetyl methyl-*l*-arabinoside and converted to 5-iodo-diacetyl methyl-*d*-arabinoside by the method, described above. Simultaneous diacetylation and reduction of the iodo-compound with Raney's catalyst in the presence of alkali give crystalline α-methyl-*l*-arabomethyloside identical with that described by Swann and Evans (6).

The reductive detosylation (7) of 5-tosyl monoacetone-*l*-arabinose gives a new crystalline monoacetone-*l*-arabinose (VIII). This substance is characterized by the presence of a furanose ring structure in contrast with the pyranose ring structure ascribed to diacetone-*l*-arabinose. Inasmuch as it has never been possible to determine the actual structure of diacetone-*l*-arabinose by conventional methods, a careful study of the rate of hydrolysis of this substance with monoacetone-*l*-arabinofuranoside was made. The two possible structures for diacetone-*l*-arabinose are represented by formula (X).

Since it has been shown in many cases that the propylidine residue in position <1.2> is much more stable than in any other positions in the sugar molecule, it follows that if (X) is the structure of diacetone-*l*-arabinose, then upon hydrolysis (VIII) is first formed and the overall rate will be conditioned by the rate of hydrolysis of this substance, or that it should be identical with monoacetone-*l*-arabinofuranoside (VIII). A comparison of the hydrolysis constants of (IX) with (VIII) shows that the latter is hydrolyzed about 4 to 5 times as fast as the former, which excludes the possibility of (X) being the structure of diacetone-*l*-arabinose. This hydrolysis data confirms the assumption (8) that diacetone-*l*-arabinose contains the <1.5> pyranose ring structure (IX).

Acetylation of 5-tosyl-*l*-arabinose with acetic anhydride in pyridine solution yields sirupy 5-tosyl triacetyl-*l*-arabinose which was converted into sirupy 5-iodo-triacetyl-*l*-arabinose by the procedure described above. The transformation of the 5-iodo compound into sirupy 5-nitro-triacetyl-*l*-arabinose (b. p. 145—150° at 0.3 mm) was readily accomplished. Work directed towards the synthesis of nucleosides containing the pentofuranose structure by this method is now in progress.

REFERENCES

1. Fieser Th. and Schweizer R., Ann., *519*, 271, 1935.—2. Wolfrom M. L., J. Am. Chem. Soc., *51*, 2188, 1929; *52*, 2464, 1930.—3. Oldham J. W. H. and Rutherford J. K., J. Am. Chem. Soc., *54*, 366, 1932.—4. Levene P. A. and Compton J., J. Biol. Chem., *111*, 325, 1935.—5. Ruff O., Ber. chem. Ges., *35*, 2362, 1902.—6. Swan A. R. and Evans W. L., J. Am. Chem. Soc., *57*, 200, 1935.—7. Pacsu E., Ber. chem. Ges., *58*, 509, 1925.—8. Fischer E., Ber. chem. Ges., *28*, 1166, 1895.—9. Freudenberg K. and Svanberg O., Ber. chem. Ges., *55*, 3239, 1922.—10. Svanberg O. and Bergmann, Zentralblatt, *1*, 1021, 1924.

НОВЫЙ МЕТОД ПРИГОТОВЛЕНИЯ ФУРАНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПЕНТОЗ (ФУРАНОЗ). ПРИГОТОВЛЕНИЕ МОНО-АЦЕТОН L-АРАБИНОФУРАНОЗИДА

R. A. Levene and *Jack Compton*

From the Laboratories of The Rockefeller institute for Medical Research, N. Y.

Имея конечной целью синтез нуклеозидов, был разработан метод приготовления фурановых производных пентоз (фураноз). Исходным материалом для синтеза служил монотозил-*l*-арабиноза-диэтил-меркапталь. 5-е положение тозиловой группы было установлено превращением исходного вещества в 1) *l*-арабометил-диэтил-меркапталь и 2) *d*-метил-*l*-арабометилозид.

Когда положение тозиловой группы было установлено, исходное вещество было переведено в 5-нитро-триацетил-*l*-арабинозу. Последнее вещество может служить уже для приготовления *l*-арабофуранозид.

Совершенно таким же образом могут быть приготовлены фуранозиды других пентоз.

ÜBER DEN MECHANISMUS DER STOFFWECHSELWIRKUNG DES HYPOPHYSENVORDERLAPPENS

O. Loewi

Aus dem pharmakologischen Institut
der Universität, Graz

Die wesentlichen funktionsauslösenden, bzw. regulierenden, Systeme im höheren Organismus sind das Nerven- und das Hormonsystem. Bei näherem Zusehen findet man, dass die Wirkung dieser beiden Systeme im Allgemeinen sich auf verschiedene Funktionen erstreckt: das Nervensystem beherrscht die spezifischen, rasch ablaufenden Funktionen. Von den Hormonen wirken nur Adrenalin und Vasopressin, bzw. Oxytocin, in dieser Weise, was nun nicht wundern darf, da sowohl Nebennierenmark wie Hypophysenhinterlappen modifizierte Teile des Nervensystems sind. Alle übrigen endocrinen Organe, bzw. ihre Hormone, beeinflussen nicht die spezifischen raschablaufenden Funktionen, sondern ausschliesslich die Bedingungen und Unterlagen der spezifischen Organfunktionen, nämlich Entwicklung, Zustand und Stoffwechsel.

Unter diesen endocrinen Organen kommt bekanntlich dem Hypophysenvorderlappen (H. V. L.) eine Sonderstellung zu, insofern als er Entwicklung, Zustand und Funktion sämtlicher übrigen, nicht neurogenen incretorischen Organe und darüber hinaus den gesamten Stoffwechsel reguliert. Danach kann man—vielleicht etwas dogmatisch—sich so ausdrücken: das Nervensystem ist das regulierende Centrum der spezifischen raschablaufenden Funktionen, der Hypophysenvorderlappen—das regulierende Centrum für den Zustand.

Von den Wirkungen des H. V. L. auf den Stoffwechsel stehen heute die auf den Kohlehydratstoffwechsel gerichteten im Vordergrund des Interesses. Von ihnen soll im folgenden wesentlich die Rede sein und der Versuch gemacht werden, ihren Mechanismus aufzuklären. Weitaus die Mehrzahl der Wirkungen des H. V. L. auf den Kohlehydratstoffwechsel wurden an den Erscheinungen festgestellt, die nach Exstirpation des H. V. L., bzw. der gesamten Hypophyse sich zeigten.

I. Steigerung der Intensität und Dauer der Insulinwirkung nach Hypophysectomie

Dieser ganz regelmässig erhobene Befund (1) liess mit Rücksicht darauf, dass wie jede so auch die Insulinhypoglykämie eine Gegenregulation von Seiten des Nebennierenmarkes, das heisst eine gesteigerte Adrenalinsekretion auslöst, daran denken, dass nach Hypophysectomie diese Gegenregulation abgeschwächt ist, bzw. entfällt oder unwirksam ist.

Das konnte zunächst daran liegen, dass etwa nach Hypophysectomie Hypoglykämie keine Adrenalinsecretion auslöst. Diese Möglichkeit entfällt, da Cope und Marks (1c) nach Hypophysenexstirpation im Anschluss an Insulininjektion wie bei Normalen gesteigerte Adrenalinsecretion feststellen. Weiter kann ausgeschlossen werden, dass das secernierte Adrenalin etwa

infolge Glykogenmangel der Leber keine Glykogenolyse herbeiführen könne, da in solchen Versuchen annähernd normale Glykogenwerte in der Leber gefunden wurden (2). Da auch injiciertes Adrenalis bei Hypophysectomie die Insulin-hypoglykämie tatsächlich weniger beeinflusst als bei normalen, blieb nur die Erklärungsmöglichkeit, dass nach Hypophysectomie das Leberglykogen für den Adrenalinreiz weniger zugänglich sei. Tatsächlich konnte dies in Versuchen von Fluch, Greiner und Loewi (2b) an der isolierten Leber direkt bewiesen werden. Und zwar besteht diese Unempfindlichkeit der Leber auch gegenüber anderen glykogenolytischen Reizen, zum Beispiel dem O_2-Mangel gegenüber (2b).

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Hypophyse die Funktion hat, die Mobilisierung des Leberglykogens zu ermöglichen, bzw. zu regulieren, und zwar bedient sie sich dazu eines eigenen Hormons; das geht daraus hervor, dass vorgängige Injektion von Vorderlappenextrakt die Insulinhypoglykämie kaum oder nicht zustandekommen lässt, andererseits die hyperglykämisierende Adrenalinwirkung enorm steigert (1c).

II. Hypoglykämische Zustände nach Hypophysectomie

Ebenfalls von Houssay (3) stammt die vielfach bestätigte (zum Beispiel 2a) Beobachtung, dass hypophysectomierte Tiere spontan, besonders aber im Hungerzustand und nach Phlorhizininjektion oft schwer hypoglykämisch werden. Hieran kann sicher nicht die im vorigen Abschnitt als Ursache der gesteigerten Insulinwirkung gefundene Tatsache der Schwermobilisierbarkeit von Glykogen Schuld tragen; denn dies schwindet ja im Hunger und nach Phlorhizinapplikation sehr rasch.

Was aber ist die Ursache?

Wenn bei normalen Tieren während Hungers, bzw. Phlorhizinwirkung auch nach völligem Schwund des praeformierten Glykogens der Blutzucker lange Zeit hindurch nicht sinkt, hat dies seine Ursache darin, dass in der Leber zur Aufrechterhaltung der Blutzuckerhöhe aus Eiweiss Glukose gebildet wird. Danach hat Houssay (3a u. b) mit Recht geschlossen, dass nach Hypophysectomie die Zuckerbildung aus Körpereiweiss, möglicherweise auch aus Fett, gehemmt ist, woraus sich wiederum umgekehrt als Funktion des H. V. L. die Ermöglichung, bzw. Regularisierung der Zuckerbildung aus Nichtkohlenhydrat ergeben würde. Auch diese Funktion ist eine hormonale; denn Injektion von H. V. L.-Extrakt bewirkt in obigen Zuständen Neubildung von Zucker. Der Mechanismus der Hemmung der Zuckerneubildung nach Hypophysectomie soll erst im Anschluss an den nächsten Abschnitt besprochen werden.

III. Starke Abschwächung des Pancreas-Diabetes nach Hypophysectomie

Die Einschränkung als Folge von Hypophysectomie äussert sich am imposantesten in der wiederum von Houssay entdeckten und vielfach bestätigten hochgradigen Abschwächung des Pancreas-Diabetes. Sie kann soweit gehen, dass der Blutzucker kaum oder nicht die Norm übersteigt, auch die übrigen Diabetessymptome fehlen und die hypophysectomierten pankreaslosen Tiere monatelang am Leben bleiben können. Der hypophysectomierte pankreaslose Hund wird im Hungerzustand, wie der pankreashältige, hypoglykämisch. Auch in diesen Fällen ist H. V. L.-Extrakt wirksam; es führt zur Hyperglykämie.

Wie kommt diese Hemmung des Pankreas-Diabetes durch Hypophysectomie zustande? Auch in diesem Fall muss natürlich entsprechend Houssay's

Meinung die Glukosebildung aus Eiweiss stark gehemmt sein. Nun aber erhebt sich die Frage nach dem Mechanismus dieser Hemmung.

Schon früher hat bei hypophysectomierten hungernden Hunden Houssay nach Phlorhizin, neuerdings Soskin (3c) nach Pankreasexstirpation einen Anstieg des Blutzuckers infolge Eiweisszulage gesehen. Daraus geht hervor, dass nach Hypophysectomie Zuckerbildung aus Eiweiss möglich ist. Warum aber tritt dann im Gegensatz zu einfach pankreaslosen Hunden bei hypophysectomierten pankreaslosen Hunden im Hungerzustand Hypoglykämie ein, da doch a priori anzunehmen wäre, dass ihnen Körpereiweiss behufs Zuckerbildung zur Verfügung stehen sollte?

Bevor der Versuch gemacht werden soll, eine Erklärung hierfür zu finden, sei folgendes vorausgeschickt; wir haben oben gesehen, dass nach Hypophysectomie glykogenolytische Reize wie Adrenalin, Asphyxie, Hypoglykämie in der Leber schwer angreifen, sodass die Mobilisierung des Glykogens gehemmt ist. Auch was den Einfluss der Hypophyse auf die Mobilisation von Fett betrifft, wissen wir Einiges: zunächst, dass die Fettdepots hypophysectomierter Tiere stark zunehmen. Ferner haben Cope und Marks (1c) nachgewiesen, dass Thyreoideafütterung im Gegensatz zu ihrer Wirkung bei normalen Tieren an hypophysectomierten Tieren die Fettlager wenn überhaupt so nur wenig angreift. Ferner haben Houssay und andere bei hungernden hypophysectomierten Tieren Ketonkörperausscheidung vermisst, die doch eine regelmässige Begleiterscheinung der Fettverbrennung in der kohlenhydratarmen Leber ist. Tatsächlich haben Cope und Marks in der Leber hypophysectomierter Tiere keinerlei Fettvermehrung gesehen. Daraus geht hervor, und diesen Schluss ziehen auch schon Cope und Marks, dass nach Hypophysectomie die Mobilisierbarkeit des Depotfettes leidet. Auch dieser Zustand ist, ebenso wie die Hemmung der Glykogenmobilisierbarkeit, Folge von Hormonausfall; denn die Injektion von H. V. L.-Extrakt führt zur Einschmelzung der Fettdepots und zur stärksten bekannten Fetteinwanderung in die Leber [Best (4)].

Und nunmehr kommen wir auf die Erörterung der Frage zurück, wie es kommt, dass nach Hypophysectomie bei Pancreasexstirpation zwar aus zugeführtem Eiweiss Glukose gebildet wird, sodass es danach zu Hyperglykämie und Glukosurie kommt, dass aber bei Hunger unter den gleichen Bedingungen sogar Hypoglykämie eintritt. Dafür ist m. E. gar keine andere Erklärung möglich als die, dass nach Hypophysectomie ebenso wie die Mobilisierung von Glykogen- und Fettdepot, so auch die von Körpereiweiss, gehemmt ist; dieses kommt infolgedessen nicht in die Leber, sodass hier auch keine Zuckerbildung aus Körpereiweiss stattfinden kann. Für die Berechtigung dieser Anschauung liegen übrigens auch experimentelle Unterlagen vor; haben doch Houssay und seine Schüler (5) bei hypophysectomierten Tieren einen beträchtlichen Abfall der Zersetzung von Körpereiweiss und als deren Ausdruck auch einen entsprechenden Abfall der Kreatinausfuhr gefunden, andererseits Stickstoffgleichgewicht mit einer gegenüber der normalen beträchtlich erniedrigten Eiweisszufuhr. Genau so wie die Hemmung der Mobilisation des Glykogen- und Fettdepots wird auch die des Körpereiweissdepots durch Zufuhr von H. V. L.-Extrakt aufgehoben, sodass letzteres aus seinen Depots wieder in die Leber gelangt und zur Zuckerbildung verwendet wird.

Nach dieser in jedem einzelnen Punkt experimentell begründeten Anschauung ist also der hormonale Einfluss der Hypophyse auf Eiweiss, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel ein einheitlicher. Er besteht in der Beeinflussung der Mobilisierbarkeit dieser drei Stoffe und der Regularisierung dieser Mobilisierbarkeit entsprechend den jeweiligen Bedürfnissen des Organismus.

Es erhebt sich nun die Frage, ob der H. V. L. diese Funktionen durch d i r e k t auf die Depots wirkende Hormone ausübt oder i n d i r e k t,

dadurch, dass er—natürlich ebenfalls hormonal—Inkretdrüsen zur Sekretion anregt und erst diese Sekrete die Mobilisierbarkeit besorgen.

Was zunächst den Einfluss des H. V. L. auf die Mobilisierbarkeit des Glykogens betrifft, so geschieht es durch ein aus dem H. V. L. gewinnbares Hormon, das folgende Wirkung ausübt: es kann—wiederholt gegeben—auch ohne an sich den Blutzucker zu steigern bei normalen und hypophysectomierten Tieren die Insulinwirkung aufheben und die Adrenalinwinkung steigern (10), setzt also einen Zustand, der die nach Hypophysectomie eintretende Erschwerung der Glykogenmobilierbarkeit aufhebt. Wir kennen sonst keine Inkretdrüse, deren Sekret eine solche Zustandsänderung setzen würde; wir halten daher dafür dass das H. V. L.-Hormon nicht auf dem Umweg über andere Inkretdrüsen, sondern d i r e k t wirkt.

Das gleiche Hormon hebt bei hungernden hypophysectomierten Tieren mit und ohne Pankreas den hypoglykämischen Blutzucker, ermöglicht also nach unserer Anschauung die Mobilisierbarkeit von Eiweiss, aus dem dann in der Leber Zucker gebildet wird. Da diese Wirkung noch nach Thyreoidoctomie eintritt, kommt das thyreotrope Hormon als Mittler nicht in Frage. Es handelt sich also auch hier um eine direkte Wirkung der Hypophyse auf die Eiweissmobilisierbarkeit.

Was schliesslich die durch die Hypophyse bedingte Ermöglichung der Fettmobilisierung betrifft, die, wie wir sahen, zu Fettleber und Ketonurie führt, kommt auch sie nach Allem, was wir bisher wissen, keinem andern Hormon zu, ist also auch bis auf Weiteres als direkte Wirkung eines H. V. L.-Hormons aufzufassen.

LITERATUR

1 a. H o u s s a y u. M a g e n t a, C. r. Soc. biol., *92*, 822, 1925.—b. G e i l i n g, C a m p b e l l u. I s h i k a w a, Journ. of Pharmacol., *31*, 247, 1927.—c. C o p e u. M a r k s, Journ. of Physiol. *83*, 157, 1934.—2 a. C o r k i l l, M a r k s u. W r i g h t, Journ. of Physiol., *80*, 193, 1933.—b. F l u c h, G r e i n e r u. L o e w i, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., *177*, 167, 1935.—3 a. H o u s s a y Klin. Wschr., 1529, 1932.—b. H o u s s a y, Endocrinology, *15*, 511, 1931.—c. S o s k i n, M i r s k y, Z i m m e r m a n n, C r o h n, Amer. fourn. Phys., *114*, 110, 1935. hier auch weitere Literatur.—4 B e s t u. C a m p b e l l, Journ. of Physiol., *86*, 190, 1936.—5 B r a i e r, C. r. Soc. biol., *107*, 1195, 1931; *108*, 128 u. 508, 1931.

О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ПРИДАТКА МОЗГА НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

O. Loewi

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität, Graz

Важнейшими системами, регулирующими функции высших организмов, являются нервная и гормональная системы. При ближайшем рассмотрении оказывается, что в общем действие обеих систем распространяется на различные функции: нервная система ведает специфическими быстро протекающими функциями; из гормонов только адреналин и вазопрессин, или окситоцин, действуют подобным же образом; это нас не должно удивлять, так как вещество надпочечников так же, как вещество задней доли придатка мозга, представляют собою модифицированные части нервной системы. Все другие эндокринные органы и их гормоны не оказывают влияния на специфические быстро протекающие функции, а оказывают влияние исключительно на условия специфической деятельности органов, именно на развитие, общее состояние и обмен веществ.

Среди этих эндокринных органов передняя доля придатка мозга, как известно, занимает особое положение, являясь регулятором развития,

состояния и деятельности всех остальных не неврогенных инкреторных органов, и тем самым регулятором общего обмена веществ. Поэтому можно было бы несколько догматически выразиться так: нервная система является регулирующим центром для специфических быстро протекающих функций, а придаток мозга—центром, регулирующим состояние органов.

Переходя к вопросу об участии передней доли придатка мозга в процессах обмена веществ, надо отметить, что на первом месте по своему интересу стоит его влияние на углеводный обмен. О нем в дальнейшем и будет речь; при этом мы сделаем попытку осветить механизм этого действия. Определение влияния передней доли придатка на углеводный обмен основывается в главных своих чертах на явлениях, развивающихся вслед за удалением передней доли или всего мозгового придатка.

1. Повышение интенсивности и продолжительности действия инсулина после гипофизэктомии

При сопоставлении этого постоянно наблюдаемого явления (1) с тем, что инсулиновая гипогликемия, подобно всякой другой, влечет за собою приведение в действие противоположного регулятора—надпочечников,— т. е. что она вызывает усиление секреции адреналина, можно было бы думать о том, что после удаления гипофиза должно наступить ослабление или выпадение действия указанного контррегулятора. Это могло бы зависеть прежде всего от того, что гипогликемия, развивающаяся вслед за гипофизэктомией, не служит толчком для секреции адреналина. Это предположение отпадает, так как Cope u. Marks (1c) после экстирпации придатка мозга наблюдали такую же усиленную секрецию адреналина под влиянием введения инсулина, как и в нормальных условиях. С полным основанием можно исключить также и то, что выделяемый адреналин не был бы в состоянии привести к освобождению гликогена, скажем, из-за недостатка его в печени, так как в соответственных опытах было установлено, что содержание гликогена в печени почти не отклоняется от нормы (2).

Так как адреналин, введенный после гипофизэктомии, действительно меньше, чем в норме, влияет на инсулиновую гипогликемию, то остается единственно возможное объяснение, а именно, что печеночный гликоген становится после гипофизэктомии менее поддающимся действию адреналина. Это действительно было доказано опытами Fluck, Greiner u. O. Loewi (2b) на изолированной печени. Подобное понижение чувствительности печени наблюдается также по отношению к другим гликогенолитическим раздражениям, например, по отношению к недостатку кислорода (2b).

Из этих опытов вытекает, что гипофиз обладает способностью облегчать мобилизацию печеночного гликогена или, другими словами, регулировать этот процесс посредством специального гормона. Это вытекает из того факта, что предварительная инъекция экстракта передней доли придатка мозга, с одной стороны, почти или совершенно устраняет гипогликемическое действие инсулина и, с другой стороны, резко усиливает гипергликемическое действие адреналина (1c).

2. Гипогликемические состояния после гипофизэктомии

Houssay (3) установил впоследствии многократно подтвержденный факт (например, 2a), что у животных с удаленным гипофизом наступают тяжелые явления гипогликемии, особенно в состоянии голодания или после инъекции флоридзина. Однако в данном случае причиной усиленного действия инсулина нельзя признать (подобно тому, как это было высказано в предыдущем разделе) затрудненную мобилизацию гликогена; при голода-

нии и после применения флоридзина гликоген исчезает, как известно, очень быстро.

В чем же причина?

Если у нормального животного во время голодания или под влиянием флоридзина содержание сахара в крови не падает в течение долгого времени даже при полном исчезновении преформированного гликогена, то не заключается ли причина этого явления в образовании глюкозы в печени из белка в целях поддержания уровня сахара крови на необходимой высоте. Поэтому Houssay (3a и 3b) вправе был сделать вывод, что после гипофизэктомии прекращается образование сахара из белков, а возможно также и из жиров; а из этого должно вытекать, что одна из функций передней доли гипофиза заключается в способствовании или регуляции образования сахара из неуглеводов. Эта функция также принадлежит к числу гормональных, так как инъекция экстракта передней доли гипофиза влечет при указанных выше состояниях не мобилизацию, а образование сахара. Механизм прекращения образования сахара после гипофизэктомии будет рассмотрен после обсуждения данных, приведенных в следующем разделе.

3. Сильное ослабление проявлений панкреатического диабета после гипофизэктомии

Уменьшение углеводного обмена как результат гипофизэктомии обнаруживается в чрезвычайно яркой форме в резком ослаблении явлений панкреатического диабета в результате этого оперативного вмешательства, которое было впервые обнаружено Houssay, а затем неоднократно подтверждено различными авторами. Это ослабление диабетических проявлений может итти так далеко, что сахар крови или не превосходит вовсе, или превосходит в самой незначительной степени нормальные величины, что остальные симптомы диабета также отсутствуют и гипофизэктомированные животные с удаленной поджелудочной железой в течение многих месяцев могут оставаться в живых. Животные с удаленным гипофизом и экстирпированной поджелудочной железой обнаруживают во время голодания гипогликемию подобно животным с сохраненной поджелудочной железой. В этих случаях экстракт передней доли гипофиза проявляет свое действие, т. е. введение его ведет к гипергликемии.

Каким же образом объясняется это прекращение проявлений панкреатического диабета в результате удаления гипофиза? И в этом случае мы можем присоединиться к мнению Houssay и считать, что образования глюкозы из белка оказывается сильно ограниченным. Возникает вопрос относительно механизма этого явления.

Уже в более ранних опытах Houssay отметил, что у голодающих собак, лишенных гипофиза, введение флоридзина сопровождается повышением сахарной кривой; совсем недавно Soskin (3c) наблюдал у гипофизэктомированных собак после экстирпации поджелудочной железы подъем сахарной кривой при увеличении рациона пищевого белка; эти факты с несомненностью свидетельствуют о том, что после гипофизэктомии становится возможным образование сахара из белка. Тогда спрашивается, почему же у собак с удаленным гипофизом и экстирпированной поджелудочной железой при голодании развивается гипогликемия в противоположность тому, что наблюдается у собак, у которых удалена одна только поджелудочная железа, тогда как a priori следовало бы допустить, что у них мог бы итти на образование сахара тканевой белок?

Прежде чем приступить к попытке дать подходящее объяснение опыту, следует обратить внимание на следующее: выше мы видели, что гликогенолитические раздражители, как адреналин, асфиксия, гипогликемия после удаления гипофиза оказывают столь резкое влияние на печень, что насту-

пает задержка мобилизации гликогена. Далее мы располагаем некоторыми сведениями относительно влияния гипофиза на мобилизацию жира: мы знаем, что жировые депо у животных с удаленным гипофизом резко увеличиваются. Далее Cope u. Marks (1c) показали, что кормление щитовидной железой оказывает у животных с удаленным гипофизом—в противоположность тому, что наблюдается у нормальных животных,—или лишь очень незначительное влияние на отложения жира или же не влияет совершенно. Houssay, а также и другие исследователи не могли отметить у голодающих гипофизэктомированных животных выделения кетоновых тел, которое представляет закономерное сопутствующее явление при сгорании жира в печени, содержащей малое количество углеводов; и действительно Cope u. Marks никакого увеличения содержания жира в печени животных с удаленным гипофизом обнаружить не могли. Из этого следует, как на это уже указали Cope u. Marks, что удаление гипофиза нарушает способность жировых депо к мобилизации. Это явление, равным образом как и прекращение мобилизации гликогена, представляет собой результат выпадения гормона; ибо на самом деле инъекция экстракта передней доли гипофиза ведет к обеднению жировых депо и к усиленному переходу жира в печень (Best, 4).

Теперь мы можем вернуться к обсуждению вопроса, в силу чего у животных с удаленным гипофизом и экстирпированной поджелудочной железой происходит образование глюкозы из введенного белка, которое влечет за собою появление гипергликемии и глюкозурии, тогда как при голодании и в этих условиях наблюдается гипогликемия. Здесь нельзя, по моему мнению, подобрать другого объяснения как только то, что после удаления гипофиза прекращается мобилизация как из гликогенного и жирового депо, так и использование тканевых белков; последние, таким образом, в печень не поступают; это же делает невозможным образование в печени сахара из тканевого белка. Для подтверждения высказанного взгляда имеются, впрочем, и экспериментальные данные. Houssay и его сотрудники (5) отметили у животных с удаленным гипофизом значительное падение расхода белка и соответственно с этим также резкое падение выведения креатина; при этом азотистое равновесие имело место при пониженном против нормы поступлении белка в организм. Совершенно так же, как по отношению к мобилизации гликогенных и жировых депо, так и по отношению к депо тканевых белков введение экстракта передней доли гипофиза устраняет задержку мобилизации; таким образом, тканевые белки вновь приобретают способность поступать из своих депо в печень и служить для образования сахара.

Согласно высказанному нами взгляду, основывающемуся на экспериментально проверенных данных, гормональное влияние гипофиза на белковый, жировой и углеводный обмен носит одинаковый характер. Это влияние состоит в воздействии на мобилизацию всех трех веществ и на регуляцию ее в соответствии с теми запросами, которые имеют место в организме в каждый данный момент.

Далее неизбежно должен возникнуть вопрос, оказывает ли передняя доля гипофиза свое действие при помощи гормона, который влияет непосредственно на указанные депо, или же косвенным образом, т. е. таким образом, что она,—конечно, также с помощью гормонов—вызывает секрецию инкреторных желез, гормоны которых оказывают влияние на мобилизацию из депо. Что касается влияния передней доли гипофиза на мобилизацию гликогена, то оно осуществляется посредством гормона, который может быть получен из передней доли придатка и обладает следующим действием: этот гормон при повторном применении обладает способностью устранять действие инсулина и повышать действие адреналина как у нормальных, так и у гипофизэктомированных животных (1c), не вызывая при этом сам по себе повышения содержания сахара в крови, т. е. он обла-

дает способностью вызывать такое состояние, при котором устраняется затрудненная мобилизация гликогена, наступающая в результате удаления гипофиза. Нам не известны какие-либо другие железы внутренней секреции, гормоны которых обладали бы способностью вызывать такое состояние; поэтому мы считаем себя в праве полагать, что гормон передней доли мозгового придатка оказывает прямое действие.

Упомянутый гормон повышает у голодающих гипофизэктомированных животных, как лишенных поджелудочной железы, так и сохранивших ее, кривую сахара крови, отличающуюся низким уровнем, т. е. он в соответствии с нашими взглядами благоприятствует мобилизации белка, из которого далее в печени вырабатывается сахар. А так как это действие может быть обнаружено также и после удаления щитовидных желез, не может быть речи о том, чтобы тиреотропный гормон мог играть при этом роль посредника. Таким образом и в данном случае дело идет о прямом влиянии гипофиза на мобилизацию белка.

Что касается мобилизации жира, которая становится возможной под влиянием гипофиза и влечет за собою, как на это было указано выше, ожирение печени и кетонурию, то и она на основании всего нам известного материала должна считаться результатом воздействия указанного гормона, т. е. должна быть в настоящее время рассматриваема как результат прямого действия гормона передней доли гипофиза.

Резюме

В настоящем сообщении рассматривается вопрос о механизме возникновения тех расстройств обмена, которые наступают после удаления передней доли придатка мозга. На основании всего имеющегося экспериментального материала высказывается взгляд, что все расстройства могут быть объяснены задержкой мобильности гликогена, жира и белка, являющейся результатом удаления гипофиза. В соответствии с разобранной точкой зрения функция передней доли гипофиза состоит в регуляции мобилизации указанных веществ из их депо и расходования их в процессе обмена веществ. Это действие передней доли гипофиза является чисто гормональным; имеет место непосредственное прямое влияние указанного гормона на депо этих веществ, а не воздействие на них путем возбуждения секреции других эндокринных желез.

РОЛЬ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПОВЫШЕНИИ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА У ЖИВОТНЫХ ПРИ ТЕПЛОВОМ УКОЛЕ[1]

Л. А. Орбели и *А. В. Тонких*

Из физиологических лабораторий I Ленинградского медицинского института им. И. П. Павлова и Военно-медицинской академии РККА им. С. М. Кирова

Поступила в редакцию 7. X. 1936

Со времени описания опыта теплового укола в 1884 г. (Aronsohn u. Sachs Richet, Ott) многочисленные исследования различных авторов [подробнее литературу см. в статье Isenschmid (1)] с применением самой разнообразной методики были направлены, с одной стороны, на выяснение точной локализации теплового центра в головном мозгу, с другой — на выяснение механизма повышения температуры при тепловом уколе. В результате этих исследований выяснилось, что отношение к терморегуляции имеют ядерные скопления (tuber cinereum) гипоталамической области промежуточного мозга. Далее было показано, что не только механическое раздражение уколом указанного места в мозгу сопровождается повышением температуры тела, но такой же эффект может быть получен при электрическом раздражении [Girard (2), Rogers (3)], а также при термическом раздражении, причем локальное охлаждение этой области мозга сопровождается повышением температуры тела, а согревание—понижением ее [Barbour (4), Barbour a. Prince (5), Hashimoto (6), Rogers (3)], и что различные химические вещества, вызывающие повышение температуры тела (различные бактерийные токсины, продукты распада белков и др.), действуют только при целости этой области (теплового центра).

Что касается механизма повышения температуры тела при тепловом уколе, то лишь немногие авторы относят его за счет уменьшения теплоотдачи [Walbaum (7), Jacobi (8)]. Большинство же авторов на основании опытов с прямой калориметрией и определением газообмена считают повышение температуры тела при тепловом уколе результатом повышенного при этом теплообразования.

Далее возникают вопросы: 1) в каких органах происходит повышение теплообразования при тепловом уколе: в органах брюшной полости или в скелетных мышцах или же те и другие принимают в этом участие; 2) какими путями импульсы из промежуточного мозга достигают этих очагов теплообразования? Выяснению этих вопросов посвящены исследования различных авторов с применением кураре, с перерезкой различных нервов, с перерезкой спинного мозга на различных уровнях.

Известно, что мышечная деятельность сопровождается повышением температуры тела. Но нет никаких данных, что при тепловом уколе мышечная деятельность увеличивается; кроме того, кураризованные животные,

[1] Доложено на III Всесоюзном съезде физиологов в Москве в мае 1928 г. и на заседании Общества патологов 3 февраля 1928 г.

у которых мышечная деятельность исключена, реагируют на тепловой укол повышением температуры, как и нормальные [Синельников (9) и др.]. Отсюда был сделан вывод, что скелетная мускулатура не принимает участия в повышении теплообразования при тепловом уколе. С другой стороны, перерезка nn. vagi и splanchnici, иннервирующих брюшные органы, также не препятствует повышению температуры тела после теплового укола [Schulze (10), Freund (11), Liljestrand u. Frumerie (12) и др.]. Авторы отмечают в этом последнем случае только менее продолжительное и менее значительное повышение, чем у нормальных животных.

Наконец, опыты с перерезкой спинного мозга на различных уровнях показали, что тепловой укол становится недействительным после перерезки спинного мозга в шейной части, перерезка же спинного мозга в грудной или поясничной части не препятствует повышению температуры после теплового укола [Синельников (9), Freund (13), Freund u. Schlagintweit (14)]. При перерезке спинного мозга в грудной части в комбинации с удалением обоих gg. stellata тепловой укол становится недействительным [Freund u. Strasmann (15)]. Таким образом, вопрос об участии в повышении теплопроизводства при тепловом уколе тех или иных органов оставался нерешенным. С одной стороны, на основании вышеприведенных литературных данных, с другой — на основании некоторых теоретических соображений и под влиянием незадолго до этого высказанного учения И. П. Павлова (16) о трофической иннервации, один из нас (Орбели) сделал предположение, что повышение температуры при тепловом уколе у кураризованных животных можно объяснить, если допустить, что, кроме двигательной иннервации, скелетные мышцы имеют еще вторую иннервацию, ведающую интимными процессами в ней. Опыты же с наличием эффекта при тепловом уколе или его отсутствием в зависимости от уровня перерезки спинного мозга заставляют думать, что таковыми нервами могут быть симпатические нервы, которые выходят, как известно, из грудной и верхней поясничной части спинного мозга. Тогда же (1921) целым рядом сотрудников Орбели под его руководством были предприняты опыты, которые дали громадный фактический материал, легший в основу учения об адаптационно-трофической иннервации скелетных мышц, центральной нервной системы и органов чувств. Тогда же были начаты и опыты с выяснением роли симпатической нервной системы в повышении температуры при тепловом уколе, результаты которых и представляют содержание настоящей статьи.

[После того как наши опыты были уже начаты, появилась интересная работа Freund u. Janssen (17). Авторы определяли поглощение O_2 отдельной группой мышц, находящейся в связи с организмом, и нашли, что при охлаждении всего организма потребление O_2 этими мышцами увеличивается, а при согревании уменьшается даже в случае лишения их двигательной иннервации. Эта химическая регуляция отсутствует лишь в совершенно денервированной мышце, т. е. после перерезки не только двигательных нервов ее, но и нервов, идущих по ходу сосудов. Высказывая предположение о возможности участия в этой регуляции либо нервных окончаний Boecke, либо эндотелия капилляров, авторы оставляют этот вопрос открытым, точно так же, как и вопрос о пути, по которому волокна от спинного мозга достигают сосудов конечностей, обмен в мышцах которой они определяли].

Подопытными животными для нас служили кошки, у которых была предварительно произведена почти полная экстирпация симпатической нервной системы. Операция производилась в два приема: сначала удаляли gg. stellata и gg. cervicalia inferiora с обеих сторон, а спустя 3—4 недели производили двустороннее удаление брюшного пограничного симпатического ствола и перерезку обоих nn. splanchnicorum. Таким образом, почти весь организм, за исключением легких и небольшой части скелетных мышц

грудного пояса, оказывался выключенным из сферы влияния симпатической нервной системы. После того, как животные оправлялись от операции, у них в течение некоторого времени производилось измерение температуры тела и газообмена, затем, а именно спустя месяц и более после последней операции, у них производили тепловой укол.

Укол мы производили обыкновенно сразу в оба полушария. В стерильных условиях, под легким эфирным наркозом, руководствуясь литературными указаниями относительно локализации, мы делали трепаном небольшое отверстие в черепе и зондом в 2 мм толщиной производили укол в мозг по направлению к основанию черепа, доходя зондом до самой кости.

Кроме того, была проведена серия опытов с тепловым уколом на кошках с предварительно перерезанными обоими nn. splanchnici. Нужно отметить, что производство указанных выше операций представляет известные трудности, так, например, удаление gg. stellata в узком пространстве в непосредственной близости от плевры создает опасность поранения ее и возникновения пневмоторакса. Это, а также ряд других моментов повели к тому, что большое число подопытных животных было потеряно нами на том или ином этапе подготовительного периода. Достаточно сказать, что из 100 оперированных нами кошек (76 симпатикотомированных и 24 спланхникотомированных) до опыта с тепловым уколом дожило только 43 (24 симпатикотомированных и 19 спланхникотомированных). Между прочим, часть симпатикотомированных кошек погибла от пневмонии, и у нас создалось впечатление, что симпатикотомированные кошки по сравнению с контрольными являются более чувствительными к неблагоприятным внешним температурным условиям, как сквозняк и пр. Специально поставленные опыты с перенесением симпатикотомированных кошек из комнаты с температурой 16,5° С в комнату с температурой 3° С показали, что при этих условиях они сохраняют свою температуру постоянной. Приводим выписку из протокола.

Симпатикотомированная кошка. Температура комнаты 16,5° С. В 2 ч. 30 м. температура кошки 39,6°. Кошка перенесена в комнату с температурой 3°; в 3 ч. 45 м. температура кошки 39,5°; в 4 ч. 45 м.—39,5°; после этого кошка снова перенесена в свою комнату с температуроя 16,5°.

Та же кошка на согревание реагировала следующим образом: при температуре комнаты в 12,5° температура кошки—39,5°, через час пребывания кошки в согревательном ящике с температурой 27—28° температура ее 40,1°, через 1 час после перенесения снова в комнату с температурой 12,5° температура кошки упала до 38,3°.

Выписка из протокола опыта, относящегося к другой кошке. Температура комнаты 12,5°, температура кошки 38,6°. Кошка посажена в согревательный ящик с температурой 20—21°. Через 1 час температура кошки 39,1°, температура ящика поднята до 27—28°, через 50 минут температура кошки 40,0°. Кошка вынута из ящика и перенесена в комнату с температурой 12,5°, через 1 час температура кошки 38,6°.

Опыты на 24 симпатикотомированных кошках могут быть разделены на две серии: I серия—9 кошек, у которых мы, за неимением тогда еще подходящей аппаратуры, ограничивались только измерением температуры тела в rectum, и II серия—15 кошек, у которых мы, кроме измерения температуры тела, определяли еще поглощение O_2. Определение поглощения O_2 производилось нами при помощи респирационного аппарата Крога. Животное помещалось в специальную камеру, которая присоединялась к аппарату Крога, и через всю эту герметически замкнутую систему (аппарат Крога, камера с животным) воздух прогонялся при помощи специального насоса, который гнал воздух с такой силой, что струя его едва могла преодолеть давление воды в 1 см. Предварительно задолго до постановки опытов животные приучались к камере и во время опытов вели себя в ней совершенно спокойно, часто даже спали во все время опыта. Только в случаях полного

Таблица 1

Опыты на симпатикотомированных кошках. I серия

Номера кошек																			
№ 1		№ 2		№ 3		№ 4		№ 6		№ 7		№ 8		№ 9		№ 10	
Время в час. и мин	Температура в °С	Время в час. и мин.	Температура в °С	Время в час. и мин.	Температура в °С	Время в час. и мин.	Температура в °С	Время в час. и мин.	Температура в °С	Время в час. и мин.	Температура в °С	Время в час. и мин.	Температура в °С	Время в час. и мин.	Температура в °С	Время в час. и мин.	Температура в °С
25.VI.1925		15.VII.1925		22.VII.25		1.XII.1925		31.XII.1925		31.XII.1925		6.I.1926		6.I.1926		17.II.1926	
1,00	39,2	11,35	39,0	12,05	38,7	11,40	38,0	11,50	39,3	12,00	39,0	12,10	33,3	12,15	39,5	11,20	39,7
								4,10	38,5	4,15	39,5	2,40	38,4	2,35	39,5		
тепловой укол		тепловой укол		тепловой укол		тепловой укол										тепловой укол	
								2.I.1926		2.I.1926		7.I.1926		7.I.1926			
2,30	36,4	12,40	37,0	1,15	36,9	12,40	35,9									12,30	37,3
2,45	35,5	1,40	36,7	2,15	37,5	1,30	36,3	11,05	39,0	11,00	38,5	12,10	39,2	12,15	39,6	2,15	37,4
3,00	35,4	2,25	36,3	3,00	38,1	2,25	36,3									3,35	38,6
3,45	36,5	3,25	36,4	4,15	39,3	3,20	36,2	тепловой укол		тепловой укол		18.I.1926		18.I.1926		4,45	39,0
5,00	37,3	4,30	37,0	5,25	39,9	4,05	36,5									6,40	39,8
6,00	37,3	5,50	37,0	6,30	40,1	4,55	36,7	12,50	36,1	1,30	37,0	1,20	38,6	10,15	39,5	8,30	40,1
8,00	38,2	6,45	37,2	7,45	40,2	6,05	37,1	1,40	36,7	2,05	37,2					9,40	40,1
9,00	38,3	9,05	37,5	9,00	40,5	7,45	37,3	2,45	37,4	2,50	37,3	19.I.1926		20.I.1926		10,45	40,3
10,25	38,2	10,15	37,5	10,20	40,5	9,15	37,9	3,45	38,0	3,50	37,6					11,50	40,3
11,35	38,0	12,00	37,5	11,10	40,6	10,20	38,3	4,50	38,3	4,55	37,6	3,00	39,2	1,20	39,3		
						11,10	38,4	**5,50**	38,9	5,55	37,6						
26.VI.1925		16.VII.1925		23.VII.1925				6,50	39,3	6,55	37,9	20.I.1926		тепловой укол			
								7,50	39,7	7,55	38,0					18.II.1926	
11,30	38,9	1,00	38,9	1,05	40,0			8,50	39,8	8,55	38,0	12,00	39,7	2,15	36,9		
1,00	38,6	2,30	39,2	3,25	40,0			9,50	39,6	9,55	38,0			3,05	35,9		
2,30	38,6	3,35	39,1	6,15	40,2			10,20	39,7	10,25	38,0	тепловой укол		4,15	36,8	11,35	40,0
4,00	38,8	5,00	38,9	9,00	40,3									5,35	38,0	1,50	40,4
5,25	39,0	8,15	38,7					3.I.1926		3.I.1926		1,15	39,3	6,35	38,0	3,50	40,3
6,25	39,1											3,00	38,4	7,55	39,1	6,55	39,9
								11,30	39,4	11,35	38,9	4,10	38,7				
												5,30	39,2				

27.VI.1925		17.VII.1925		24.VII.1925	
11,20	39,1	11,35	38,6	12,00	39,5
12,40	38,8	1,35	38,5	2,20	39,6
3,15	38,6	4,20	38,6	4,25	39,6

12,30	40,0	12,35	38,8
1,40	40,7	**1,45**	40,0
2,40	40,5	2,45	39,8
3,35	39,8	3,40	39,1
5,25	40,4	**5,30**	39,6
8,50	40,0	8,55	39,6
10,00	40,8	**10,05**	40,0
4.I.1926		4.I.1926	
9,00		**9,00**	
11,30	39,7	11,35	39,1
12,55	39,5	1,00	38,9
2,10	39,3	2,15	39,0
3,50	39,1	3,55	39,1
5,40	38,9	5,45	39,2
5.I.1926		5.I.1926	
11,40	38,6	11,45	38,6
12,55	38,6	12,50	38,6
8,00	39,9	3,00	39,3
5,15	40,1	5,10	39,5
10,15	39,0	10,10	39,1
6.I.1926		6.I.1926	
11,55	38,6	12,05	39,2
2,10	39,7	2,20	38,9
3,40	40,1	3,45	39,1
4,50	40,3	4,55	39,1
8,10	39,3	8,15	39,2

6,30	39,6	9,05	38,9
7,50	40,1	10,05	38,9
9,00	40,1	11,05	39,0
10,05	40,1		
11,05	39,9		
21.I.1926		21.I.1926	
		1,05	35,8
11,25	35,6	3,50	35,1
11,25	39,6	6,10	34,9
1,05	39,6	**7,40**	37,8
3,50	39,6		
6,10	39,6	22.I-1926	
7,30	39,6		
22.I.1926		Кошка погибла	
12,55	39,5		
3,20	39,2		
7,20	39,2		

19.II.1926	
1,15	39,2
3,15	39,6
20.II.1926	
10,25.	39,8

Примечание. Подчеркнутое обозначает, что в это время кошка лежала на грелке.

Контрольные

1 се

Номера											
№ 1		№ 2		№ 3		№ 4		№ 5		№ 6	
Время в час. и мин.	Температура в °С	Время в час. и мин.	Температура в °С	Время в час. и мин.	Температура в °С	Время в час. и мин.	Температура в °С	Время в час. и мин.	Температура в °С	Время в час. и мин.	Температура в °С
26.V.1925		28.V.1925		10.VI.1925		10.VI.1925		25.VI.1925		15.VII.1925	
12,30	38,0	11,45	38,2	12,15	38,2	1,00	38,4	12,00	38,2	12,45	39,2
тепловой укол		тепловой укол		тепловой укол		тепловой укол		тепловой укол		тепловой укол	
1,30	37,2	12,30	40,6	1,20	37,0	1,45	36,6	1,30	36,4	1,30	38,2
12,00	36,8	1,00	39,0	1,45	36,6	2,20	37,4	2,30	39,2	2,20	36,5
2,30	36,7	1,35	37,8	2,15	36,8	3,10	38,2	3,00	39,9	3,20	35,3
3,15	38,2	2,00	37,4	3,00	37,0	4,00	38,7	3,45	40,3	4,20	34,1
4,20	38,6	3,00	38,6	4,35	39,0	4,40	38,8	5,00	40,3	5,45	33,0
4,50	38,6	4,00	38,6	5,30	39,3	5,30	39,2	6,00	40,5	6,40	32,3
6,00	39,2	5,00	39,2	6,35	39,8	6,40	39,6	8,00	40,5	9,00	30,8
6,45	39,8	6,15	39,1	7,45	39,8	7,50	40,0	9,00	40,8		
8,45	39,9	8,15	39,5	9,20	39,5	9,25	40,0	10,30	40,5		
11,00	39,7			11,45	39,5	11,50	39,9	11,40	40,5		
27.V.1925		29.V.1925		11.V.1925		11.V.1925		26.VI.1925		16.VII.1925	
11,30	39,5	11,45	39,7	12,15	39,6	12,15	39,6	11,30	40,4	1,15	29,9
1,00	39,6	12,00	39,8	3,15	39,6	3,15	39,6	1,00	40,6	2,35	29,6
2,00	39,6	1,00	39,8	8,00	39,7	8,00	39,7	2,30	40,7	3,40	29,5
3,30	39,6	2,45	40,0					4,00	41,0	5,05	29,5
4,45	39,8	4,15	39,8					5,30	40,9	8,20	29,3
6,00	40,0	5,25	39,8					6,30	41,1		
		6,00	39,8								
28.V.1925		30.V.1925		12.V.1925		12.V.1925		27.VI.1925		17.VII.1925	
11,30	38,3	12,00	40,2	11,20	39,9	11,25	39,6	11,30	39,5	11,40	28,7
12,45	38,2	1,30	40,4	3,20	40,5	3,25	39,2	12,45	39,3	1,40	28,5
2,00	38,2	3,00	40,5					3,15	39,5	4,25	28,8
3,00	38,5	5,30	40,6								
5,00	38,5										

Таблица 2

опыты

рия

к о ш е к

№ 7		№ 8		№ 9		№ 10		№ 11		№ 12	
Время в час. и мин.	Температура в °С	Время в час. и мин.	Температура в °С	Время в час. и мин.	Температура в °С	Время в час. и мин.	Температура в °С	Время в час. и мин.	Температура в °С	Время в час. и мин.	Температура в °С
22.VII.1925		1.XII.1925		31.XII.1925		20.I.1926		17.I.1926		27.VI.1927	
1,20	39,0	1,30	38,2	12,10	38,9	2,20	38,3	12,35	38,9	4,00	38,4
				4,20	38,7						
тепловой укол		тепловой укол		2.I.1926		тепловой укол		тепловой укол		тепловой укол	
1,55	39,0	2,00	36,0	11,10	38,7	2,55	36,1	1,05	37,5	8,15	38,9
2,55	37,8	2,30	36,8			4,05	36,7	2,15	37,8	10,30	39,7
4,20	38,6	3,25	37,6	тепловой укол		5,25	38,4	3,35	38,7		
5,30	38,9	4,00	38,0			6,25	38,7	4,45	38,9	28.VI.1927	
6,35	39,2	4,50	38,3	2,00	38,2	7,45	39,3	6,40	39,0		
7,50	40,3	6,00	38,5	2,55	38,3	9,00	39,4	8,30	39,0	10,25	39,9
9,05	40,4	7,40	38,6	3,55	39,9	10,00	39,4	9,40	39,1	5,00	39,8
10,25	40,6	9,15	38,6	5,00	40,1	11,00	39,5	10,50	39,0		
11,15	40,6	10,20	38,6	6,00	40,2			11,55	39,3	29.VI.1927	
		11,05	38,6	7,00	40,3	21.I.1926					
23.VII.1925		2.XII.1925		8,00	40,5			18.II.1926		11,45	38,4
				9,00	40,5	11,20	39,1				
1,10	40,3	11,45	39,8	10,00	40,6	1,00	39,2	11,40	39,8		
3,30	40,8	1,00	39,8	10,30	40,6	3,45	39,6	1,55	39,8		
6,20	40,9	2,15	39,7			6,05	39,6	3,55	39,7		
9,10	40,7	5,00	39,3	3.I.1926		7,25	40,0	7,00	39,6		
				11,40	40,6	22.I.1926		19.II.1926			
				12,40	40,5						
				1,50	40,5	12,50	38,2	1,15	39,1		
24.VII.1925		3.XII.1925		2,50	40,5	3,15	38,2	3,15	39,0		
				3,45	40,5	7,15	39,4				
12,30	40,8	11,45	38,7	5,35	40,4			20.II.1926			
2,30	40,8	3,30	39,0	9,00	40,1						
4,30	40,5	6,30	39,0	10,10	39,9			10,30	39,4		
		4.XII.1925		4.I.1926							
		12,15	39,6	11,40	39,2						
		2,45	39,7	1,05	39,0						
				2,20	38,8						
				4,00	38,8						
				5,45	38,8						

покоя мы считали опыты с газообменом правильными; те же опыты, во время которых животное обнаруживало то или другое беспокойство или двигалось в камере, нами забраковывались. Животное получало последний раз еду за 20—22 часа до опыта; самый же опыт с газообменом длился около 1 часа. Учитывалось количество поглощенного за определенный промежуток времени O_2, вычислялась его калорийная ценность при данных температуре и барометрическом давлении по специальным таблицам, затем производился расчет на 1 кг веса животного в 1 час, так что цифры, которые мы приводим в статье как показатель обмена, представляют собой число калорий на 1 кг веса животного в 1 час времени.

Через 2—3 дня после теплового укола, в течение которых производилось измерение температуры тела и обмена, животные усыплялись хлороформом или умерщвлялись при помощи кровопускания; после чего производилось вскрытие для проверки правильности удаления симпатической нервной системы и перерезки нервов; мозг вынимался и фиксировался в 10% растворе формалина или в жидкости Кейзерлинга. Для суждения о правильности теплового укола вначале мы производили разрезы мозга, а затем довольствовались только наружным осмотром, так как следы укола хорошо были заметны на поверхности мозга и укол считался нами произведенным правильно, если он проходил через гипоталамическую область, т. е. если следы укола были видны на основании мозга около infundibulum, позади chiasma optici. Ниже приводятся фотографии таких мозгов, причем на месте укола при фотографировании были положены кружочки из черной бумаги.

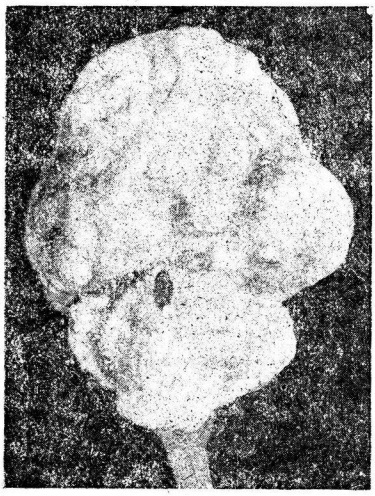


Рис. 1.

Результаты опытов на симпатикотомированных кошках I серии (когда измерялась только температура тела) приведены на табл. 1.

Из девяти кошек этой серии у семи не было повышения температуры тела, у двух (№ 3 и 10) было повышение температуры тела, но на вскрытии у обеих были обнаружены неперерезанными веточки nn. splanchnicorum.

У симпатикотомированных кошек, у которых тепловой укол не вызвал повышения температуры тела, можно было вызвать это повышение согреванием животного; так, у кошек № 6 и 7 накладывание грелки каждый раз вело к повышению температуры их тела.

На рис. 1 приведен один из примеров—фотография мозга кошки № 9, где видно, что уколы проходят через гипоталамическую область, тем не менее повышения температуры тела у этой кошки не было.

Данные контрольных опытов I серии приведены в табл. 2.

Как видно из этой таблицы, у одной кошки (№ 6) тепловой укол вызвал понижение температуры тела, у двух кошек (№ 8 и 11) повышение температуры было небольшое и запоздалое—к концу дня или даже на следующий день. У всех же остальных (девять кошек) тепловой укол вызвал обычный в таких случаях эффект—повышение температуры тела.

В табл. 3 приведены данные контрольных опытов II серии (измерение температуры тела и обмена).

Из пяти кошек этой серии у одной кошки (№ 7) укол сопровождался понижением температуры и обмена, но на пятый день после укола наложением

Таблица 3

Контрольные опыты
II серия

№ опыта / № кошек	№ 3 Обмен в кал/кг час	№ 3 Температура в °С	№ 4 Обмен в кал/кг час	№ 4 Температура в °С	№ 7 Обмен в кал/кг час	№ 7 Температура в °С	№ 9 Обмен в кал/кг час	№ 9 Температура в °С	№ 10 Обмен в кал/кг час	№ 10 Температура в °С	Примечание
1	1,75		2,65		2,54		3,07	38,6	2,27	38,7	Подчёркнутые цифры у № 4 и № 7—в это время кошка лежала на грелке
2	2,15		2,62		2,36	38,8	3,01	38,8	2,46	38,1	
3	1,87		2,73	39,6	2,74	38,8	2,94	38,7	2,70	38,2	
			тепловой укол				тепловой укол		тепловой укол		
4	1,97	39,0	3,90	39,6 40,1	2,48	39,2	3,52	41,0 40,3	3,03	37,2 37,5	
	тепловой укол				тепловой укол						
5	4,34	39,3	3,08	39,5	1,61	34,3	2,85	40,0	1,92	36,3	
6	4,53	40,5	2,87	40,0	1,31	31,6 31,9	3,14	39,8 39,4	2,02	37,0	
7	2,64	40,6	2,61	38,8	1,31	34,2					
8		39,8	2,16	38,5	0,53	32,6					
9		39,3	2,18	38,8	**2,11**	**36,2**					
			тепловой укол								
10		38,8	3,05	34,6 36,2	1,27	34,0					
11			3,00	39,4	1,31	32,4					
12			2,94	39,8							
13			**3,34**	**40,0**							
14			2,83	39,3							
15			2,82	38,7							

грелки можно было вызвать некоторое повышение температуры и обмена (подчеркнуто); у другой кошки (№ 10) повышения температуры не было, даже наблюдалось небольшое падение, а обмен тем не менее в первый день после укола был повышен. У остальных трех кошек тепловой укол сопровождался и повышением температуры тела, и повышением обмена; у одной из них (№ 4) укол был произведен два раза через шестидневный промежуток времени, и оба раза укол сопровождался повышением температуры тела и обмена.

На рис. 2 приведена фотография мозга одной из кошек II серии (контрольных) (№ 9Н). Эти данные показывают, что повышение температуры при тепловом уколе нужно рассматривать как результат повышения при этом теплообразования.

Результаты опытов на симпатикотомированных кошках II серии (производилось измерение температуры тела и обмена) приведены в табл. 4.

Как видно из этой таблицы, из 15 кошек этой серии у 11 кошек тепловой укол не вызвал изменений ни температуры тела, ни обмена, и лишь у четырех кошек (№ 5, 9, 10 и 22) тепловой укол сопровождался повышением обмена и температуры тела. Вскрытие обнаружило, что во всех четырех последних случаях мы имели неполную десимпатизацию жи-

вотных. На рис. 3 приведена фотография мозга одной из кошек этой серии (№ 18S).

Кошке № 23, после того как тепловой укол не вызвал у нее изменений ни в температуре тела, ни в обмене, на третий день после укола, когда температура ее тела была 38,5°, а обмен 2,64, мы впрыснули под кожу адре-

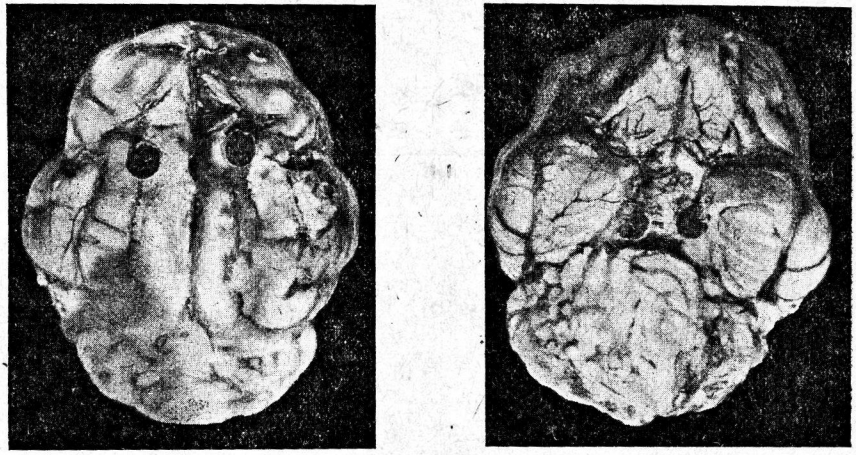


Рис. 2.

налин и через полчаса после этого снова произвели определение обмена, который оказался теперь 3,50, а температура тела 39,5°.

Как известно, одни авторы повышающее температуру тела действие адреналина объясняют его влиянием на центр, другие — его действием на

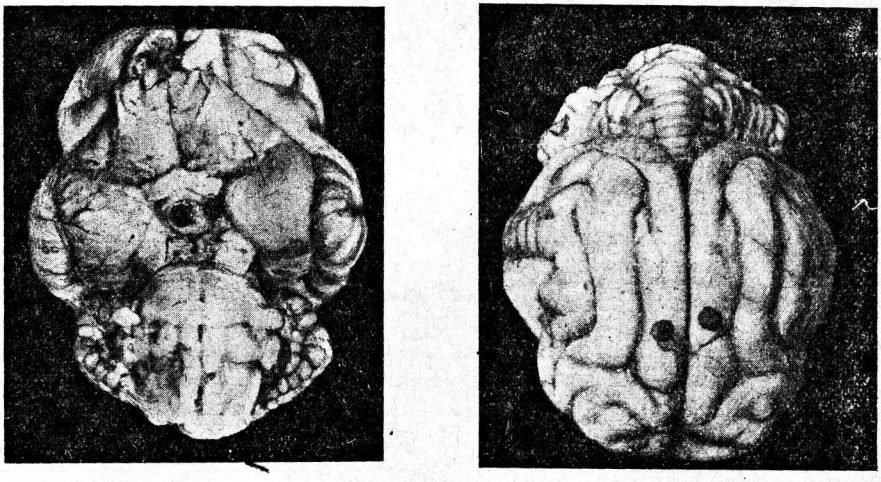


Рис. 3.

периферию. Приведенный опыт с очевидностью указывает на периферическое действие адреналина, хотя и не исключает возможности его действия еще и на центр.

Итак, результаты наших опытов с тепловым уколом на симпатикотомированных кошках—отсутствие эффекта при десимпатизации и наличие его при неполной десимпатизации—позволяют сделать вывод, что симпатические нервные волокна представляют собой тот путь, по которому идут импульсы к очагам теплообразования из гипоталамической области при

Таблица 4

Опыты на симпатикотомированных кошках. II серия

№ кошек / № опытов	№ 2		№ 5		№ 6		№ 7		№ 8		№ 9		№ 10	
	Температура в °С	Обмен в кал/кг час	Температура в °С	Обмен в кал/кг час	Температура в °С	Обмен в кал/кг час	Температура в °С	Обмен в кал/кг час	Температура в °С	Обмен в кал/кг час	Температура в °С	Обмен в кал/кг час	Температура в °С	Обмен в кал/кг час
1		3,70		3,61	38,7	2,72	39,2	2,34	39,5	2,02	38,9	2,76	39,0	2,18
2		3,38		2,73	38,9	2,75	39,3	2,12	38,9	2,10	38,8	2,78	39,1	2,06
											тепловой укол		тепловой укол	
3	38,8	3,86	39,3	3,09	38,9	2,50	39,4	2,34	39,1	2,09	40,4	4,00	39,2	2,79
	тепловой укол		тепловой укол		тепловой укол		тепловой укол		тепловой укол					
4	37,4	3,76	40,3	4,14	37,0	2,85	38,4	2,06	39,7	1,79	40,1	4,11	40,0	2,65
5	36,6	3,46	40,5	5,99	36,0	2,23	38,7	2,72	40,0	2,02	38,7	3,60	39,0	2,42
6			40,0	3,03	35,5	2,37	38,6	2,48	39,4	2,13	38,9	3,62	39,2	2,43
7					34,8	2,63	38,7	2,71	39,8	2,08				
8									39,1	2,23				
9									39,1	2,16				
									тепловой укол					
10									39,5	2,86				
11									40,0	2,39				
12									39,4	2,20				

Таблица 4 (продолжение)

№ опытов \ № кошек	№ 11		№ 12		№ 15		№ 17		№ 18		№ 21		№ 22		№ 23	
	Температура в °С	Обмен в кал/кг час	Температура в °С	Обмен в кал/кг час	температура в °С	Обмен в кал/кг час	Температура в °С	Обмен в кал/кг час	Температура в °С	Обмен в кал/кг час	Температура в °С	Обмен в кал/кг час	Температура в °С	Обмен в кал/кг час	Температура в °С	Обмен в кал/кг час
1	38,9	2,55	38,5	2,30	39,3	2,74	39,3	2,83	39,0	3,08	39,1	3,15	39,2	2,99	38,7	2,71
2	38,6	2,53	38,6	2,48	39,2	2,83	39,0	3,13	39,0	3,02	39,0	2,83	39,4	2,93	38,7	2,25
	тепловой укол		тепловой укол		тепловой укол		тепловой укол		тепловой укол		тепловой укол		тепловой укол		тепловой укол	
3	37,3	2,60	35,5	2,62	39,9	2,87	38,6	3,03	39,0	2,97	39,3	2,67	40,7	3,70	38,8	2,55
4	39,2	2,58	38,8	2,49	39,9	3,02	37,8	3,05	39,1	3,17	39,5	2,64	40,5	3,21	39,3	2,08
5	39,3	2,34	38,6	2,14	про-		37,5	2,82	38,7	2,97	38,8	2,42	39,3	3,14	38,5	2,64
6					пуск											
7					две										введен подкожно адреналин	
8					недели											
9					39,0	2,38									через 1 час после этого	
															39,5	3,50
10																
11																
12																

раздражении ее механически уколом. Но эти данные еще не решают вопроса, в какой мере участвуют в теплообразовании скелетные мышцы и в какой—брюшные органы, и не решают также вопроса, какова в этом роль надпочечников.

По данным Döblin u. Fleischmann (18), Liljestrand u. Frumerie (12) и др. после экстирпации надпочечников тепловой укол становится недействительным, а между тем адреналин является веществом, вызывающим повышение температуры тела. Секреция же надпочечников осуществляется через nn. splanchnici. И наши случаи с неполной десимпатизацией, когда оставалась неперерезанной иногда только одна тоненькая веточка, идущая к надпочечнику, и тем не менее тепловой укол давал эффект, могли бы быть истолкованы таким образом, что в этом случае при раздражении уколом

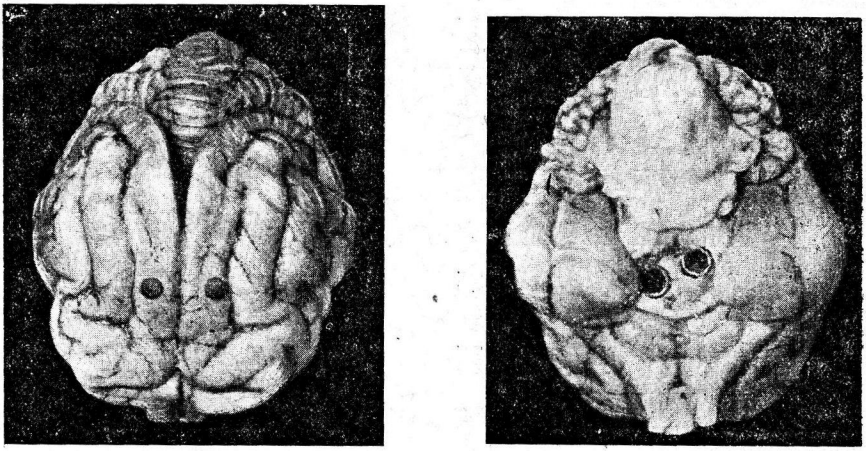


Рис. 4.

гипоталамической области мы вызывали секрецию адреналина, который уже и повышал температуру тела. Другими словами, механизм действия теплового укола мог бы быть сведен к секреции адреналина.

Для решения этого вопроса нами были проведены опыты с тепловым уколом на кошках с предварительно перерезанными на обеих сторонах nn. splanchnici. Этой перерезкой мы рассчитывали вызвать денервацию надпочечников, но оказалось, что одной перерезки nn. splanchnici еще недостаточно для полной денервации их, ибо к надпочечникам часто идут веточки от верхних узлов брюшного пограничного симпатического ствола. За счет как раз этих веточек нужно отнести все случаи неполной денервации надпочечников в наших опытах (№ 14, 16, 20, 25, 26, 27, 33, 39 и 41) из табл. 5, в которой приведены данные опытов со спланхникотомированными кошками. В этих случаях неполной денервации надпочечников после теплового укола мы имеем повышение температуры и обмена, но и в случаях полной денервации надпочечников (№ 13, 19, 24, 34, 35, 36, 37, 40) тепловой укол вызывал повышение обмена и температуры. Правда, повышение температуры тела не было так велико, как у нормальных кошек, а иногда даже отсутствовало, но и в этих последних случаях всегда наблюдалось повышение обмена после теплового укола, хотя и не в такой степени, как у нормальных животных. В двух случаях (№ 29 и 32) мы получили в результате укола падение температуры тела и понижение обмена. Укол в этих случаях прошел не совсем обычно.

На рис. 4 приводится фотография мозга одной из спланхникотомированных кошек (№ 13).

Итак, опыты последней серии, когда при полной денервации надпочечников тепловой укол вызывал повышение температуры и обмена, дают нам

Опыты на спланхникотомированных кошках

Таблица 5

№ кошек / № опытов	№ 13		№ 14		№ 16		№ 19		№ 20		№ 24		№ 25		№ 26		№ 27	
	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.
1	38,4	2,07	38,6	2,44	39,4	2,24	—	2,33	38,7	3,08	38,8	3,19	38,9	3,37	39,0	3,16	38,0	2,31
2	38,5	2,58	40,2	2,94	39,0	2,13	—	2,35	39,2	2,66	38,8	3,01	39,1	3,35	38,9	3,03	38,2	2,30
	тепловой укол								тепловой укол								теплов. укол	
3	40,4	2,73	40,5	3,78	39,8	2,74	38,7	2,78	40,0	3,75	39,7	3,90	40,0	3,92	39,0	2,90	40,2	2,90
															теплов. укол			
4	39,3	2,26	38,0	2,52	39,0	2,19	38,9	2,39	38,9	2,90	38,6	3,26	40,0	3,93	39,6	3,09	40,0	2,47
							теплов. укол											
5	38,2	2,03	—	—	—	—	36,2	2,98	38,2	2,50	37,3	2,84	38,6	3,27	39,3	2,90	38,7	2,01
6	—	—	—	—	—	—	35,7	2,66	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	38,4	2,92	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Таблица 5 (продолжение)

№ кошек / № опытов	№ 29		№ 32		№ 33		№ 34		№ 35		№ 36		№ 37		№ 39		№ 40		№ 41	
	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.	Температура в °С	Обмен кал/кг ч.
1	39,8	2,77	39,0	3,19	38,9	2,01	38,8	2,46	38,5	2,15	39,0	2,72	39,0	2,41	38,0	2,30	39,0	2,78	39,8	2,27
2	39,5	2,68	39,0	3,44	38,9	2,34	40,0	2,63	38,5	2,20	38,8	2,73	38,7	2,38	38,6	2,24	38,7	2,70	39,4	2,30
			т	е	п	л	о	в	о	й			у	к	о	л				
3	34,3	1,86	35,0	2,00	40,0	2,87	41,0	3,06	37,2	2,78	38,8	3,59	38,5	2,99	39,0	3,13	39,4	4,10	41,0	4,26
4	31,5	1,37	30,9	1,52	40,7	2,70	40,0	2,38	38,3	2,88	38,7	3,52	38,8	2,57	40,5	3,01	36,7	3,08	40,5	3,11
5	—	—	—	—	39,7	2,93	39,3	2,27	37,8	2,24	38,2	3,20	39,0	2,21	39,2	2,70	34,8	2,80	38,9	2,81
6	—	—	—	—	38,8	2,24	—	—	—	—	38,2	3,14	—	—	—	—	—	—	—	—

право сделать вывод, что механизм действия теплового укола нельзя свести только к секреции адреналина, а нужно еще допустить прямое влияние со стороны гипоталамической области на скелетные мышцы через симпатические нервные волокна. И механизм действия теплового укола мы должны представить таким образом, что, с одной стороны, при раздражении гипоталамической области уколом импульсы идут по симпатическим волокнам прямо к мышцам, а может быть, и к другим органам, вызывая в них повышение обмена, а с другой стороны, через nn. splanchnici к надпочечникам, вызывая секрецию адреналина, который в свою очередь действует на мышцы и другие органы, вызывая в них повышение обмена и, в результате, повышение температуры тела.

Выводы

1. Повышение температуры тела при тепловом уколе есть результат повышенного при этом теплообразования, за что говорит увеличение поглощения O_2 после теплового укола.

2. После полной десимпатизации тепловой укол оказывается недействительным, откуда следует, что симпатические нервные волокна представляют собой тот путь, по которому импульсы из гипоталамической области достигают очагов теплообразования.

3. При неполной десимпатизации—наличии веточек, идущих к надпочечнику, тепловой укол действителен, что указывает на участие надпочечников в повышении температуры после теплового укола.

4. После полной денервации надпочечников и симпатической денервации внутренностей тепловой укол также действителен, откуда следует, что импульсы из гипоталамической области идут по симпатическим волокнам прямо к мышцам, вызывая в них повышение обмена.

5. После полной десимпатизации, когда тепловой укол недействителен, подкожное введение адреналина вызывает повышение температуры и обмена, что свидетельствует о периферическом действии адреналина, хотя и не исключает возможности еще и центрального действия его.

6. Механизм действия теплового укола двоякий: 1) непосредственное влияние со стороны гипоталамической области на очаги теплообразования и 2) через посредство выделяющегося при этом адреналина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Isenschmid R., Handbuch f. norm. und pathol. Physiologie Bethe, *XVII*, 1926.—2. Girard, Arch. de physiologie norm. et path., 1886 et, 1888.—3. Rogers F., Amer. Journ. of Physiol., *86*, 639, 1928.—4. Barbour H. G., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., *70*, S. 1, 1912.—5. Barbour H. G. and Prince, Journ. of pharm. a. exp. therap., *6*, 1914.—6. Hashimoto M., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., *72*, 153, 1913.—8. Jacobi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., *72*, 129, 1913.—9. Синельников E., Arch. f. Phys., S. 279, 1910.—10. Schulze O., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., *43*, 193, 1900.—11. Freund H., Arch f. exp. Path. u. Pharm., *72*, 295, 1913.—12. Liljestrand G. u. Frumerie K., Skand. Arch. f. Phys., *31*, 321, 1914.—13. Freund H., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., *72*, 304, 1913.—14. Freund H. u. Schlagintweit, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., *76*, 303, 1914.—15. Freund H. u. Strasmann R., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., *69*, 12, 1912.—16. Павлов И. П., О трофической иннервации. Юбилейный сборник в честь Нечаева, 1921.—17. Freund H. u. Janssen S., Pflüg. Arch., *200*, 96, 1923.—18. Döblin A. u. Fleischmann P. Zeitschr. f. klin. Med., 78, 275, 1913

DIE BETEILIGUNG DES SYMPATHISCHEN NERVENSYSTEMS AM ANSTIEG DER KÖRPERTEMPERATUR BEI TIEREN NACH DEM WÄRMESTICH

von *L. A. Orbeli* und *A. V. Tonkich*

Aus den Physiologischen Laboratorien des I Medizinischen Instituts u. d. Militär-Medizinischen Akademie, Leningrad

Die Frage über die Bedeutung des sympathischen Nervensystems für das Zustandekommen des Temperaturansteigs bei Tieren unter dem Einflusse des Wärmestichs wurde in Versuchen an Katzen klargestellt, die vor dem Wärmestich folgende Operationen überstanden hatten:

a) Bei einigen Versuchstieren wurde das sympathische Nervensystem fast völlig exstirpiert; bei diesen Tieren wurden zuerst die Ganglia stellata und Ganglia cervicalia inferiores beiderseits entfernt; etwa 3—4 Wochen darauf wurden die abdominalen sympathischen Grenzstränge exstirpiert und die beiden Nn. splanchnici durchtrennt.

b) Bei einer anderen Gruppe von Versuchstieren wurden die Nebennieren völlig denerviert, das heisst es wurden nicht nur die beiden Nn. splanchnici durchschnitten, sondern auch die Nervenfasern durchtrennt, die von den Ganglien des abdominalen sympathischen Grenzstranges zu den Nebennieren verlaufen.

Vor und nach dem Wärmestich wurde die Körpertemperatur gemessen und der Gaswechsel mit Hilfe eines Respirationsapparates nach Krogh bestimmt. Kontrollversuche an normalen, das heisst zuvor nicht operierten Katzen.

Auf Grund der erhaltenen Versuchsergebnisse sind die Verfasser zu nachstehenden Schlussfolgerungen gelangt:

1. Der beim Wärmestich erfolgende Temperaturansteig ist durch eine Steigerung der Wärmeproduktion bedingt; dafür spricht die nach dem Wärmestich eintretende Steigerung des O_2-Verbrauchs.

2. Nach einer völligen Desympathisierung erweist sich der Wärmestich als unwirksam; daraus folgt, dass die sympathischen Nervenfasern den Weg auf dem die entsprechenden Impulse aus dem Hypothalamus zu den wärmeproduzierenden Organen gelangen, darstellen.

3. Bei einer unvollkommenen Desympathisierung (Unversehrtheit der zu den Nebennieren ziehenden sympathischen Nervenfasern) tritt die Wirkung des Wärmestichs deutlich hervor; dieses weist auf eine Beteiligung der Nebennieren am Zustandekommen des Temperaturansteigs nach dem Wärmestich hin.

4. Nach einer vollkommenen Denervierung der Nebennieren und Desympathisierung der inneren Organe bleibt die Wirkung des Wärmestichs ebenfalls erhalten; es folgt daraus, dass die im Hypothalamus entstehenden Impulse längs den sympathischen Nervenbahnen direkt zu den Muskeln befördert werden und in diesen eine Steigerung des Stoffwechsels bewirken.

5. Durch subkutane Injektionen von Adrenalin wird nach der völligen Desympathisierung, bei der der Wärmestich unwirksam bleibt, eine Steigerung der Körpertemperatur und des Stoffwechsels hervorgebracht, was von einer peripherischen Wirkung dieses Mittels spricht, obwohl die Möglichkeit der zentralen Wirkung desselben nicht ausgeschlossen wird.

6. Die Wirkung des Wärmestichs kommt auf zwei Wegen Zustande: a) Durch unmittelbare nervöse Beeinflussung der wärmebildenden Organe vom Hypothalamus aus; b) vermittels des sich dabei absondernden Adrenalins.

КРЕАТИН ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭМБРИОНАЛЬНОМ РАЗВИТИИ ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

А. В. Палладин и *Е. Я. Рашба*

Из Биохимического института Академии наук УССР (Киев)

Поступила в редакцию 12.X.1936

В предыдущих исследованиях мы изучали креатин головного мозга филогенетически различных животных и установили наличие характерных отличий в содержании креатина в различных отделах головного мозга разных животных (Палладин и Рашба).

Вместе с тем мы выяснили, что для объяснения и понимания некоторых найденных нами фактов необходимы дальнейшие исследования. Важным звеном в цепи таких исследований должно было быть, по нашему мнению, изучение изменений в содержании креатина в головном мозгу при его онтогенетическом развитии. Мы и занялись прежде всего изучением креатина головного мозга у эмбрионов позвоночных животных. Систематических исследований изменений содержания креатина в мозгу эмбрионов до сих пор сделано не было; в литературе можно найти только отдельные данные, устанавливающие наличие креатина в мозгу эмбрионов. Так, например, Becker нашел 0,032% креатина в мозгу семимесячного эмбриона коровы; содержание креатина в мозгу коровьих эмбрионов (а также в мозгу телят и взрослых коров) изучали Harding и Eagles, однако получили данные, отличающиеся от данных Becker. Они нашли у эмбрионов коров в больших полушариях 0,072%, а в мозжечке 0,096% креатина; у телят в полушариях—0,103%, в мозжечке—0,129%; у взрослых коров в полушариях—0,106%, в мозжечке—0,125%. Harding и Eagles не определяли содержания сухого вещества в мозгу и не привели данных относительно возраста эмбрионов, что в значительной мере обесценивает их результаты. Никаких данных о том, как меняется содержание креатина в мозгу в течение эмбрионального развития, в литературе не имеется. Что касается сухого вещества мозга эмбрионов, то данные ряда работ говорят об увеличении сухого вещества в мозгу в течение его эмбрионального развития.

Очень мало данных есть также относительно креатинового обмена в целом теле эмбрионов при их развитии; в этом отношении интересны указания Needham, а также Becker на то, что содержание креатина в теле эмбрионов во время их развития все время увеличивается.

Метод исследований

В настоящей работе мы исследовали мозг эмбрионов кроликов, морских свинок, коров и кур.

Возраст эмбрионов кроликов мы определяли или по времени начала беременности, или по весу эмбрионов. Для исследований брали весь мозг целиком, причем у эмбрионов на более поздней стадии эмбрионального

развития исследовали отдельно мозг каждого эмбриона, а на ранних стадиях исследовали сразу мозги всех эмбрионов одной кроличихи.

В одном случае исследовали отдельно большие полушария, мозговой ствол и мозжечок у пяти эмбрионов. Всегда одновременно с мозгом эмбрионов исследовали и мозг матери.

Возраст эмбрионов морской свинки определяли по весу эмбрионов, на основании таблиц Ibsen. Исследовали всегда и мозг эмбрионов, и мозг матери.

Эмбрионов коров мы получали в убойном цеху Киевского мясокомбината (в Дарнице). Возраст эмбрионов определяли, измеряя длину их от темени до корня хвоста и вычисляя возраст по таблицам Штосса.

У эмбрионов коров исследовали отдельно большие полушария, мозговой ствол (продолговатый мозг, варолиев мост и corpora quadrigemina) и мозжечок, растирая их (после очистки от оболочек) в агатовых ступках и отвешивая навески на торсионных весах, на кусочках бумажки из беззольных фильтров.

Для получения эмбрионов кур яйца подвергали инкубации в обычном термостате при температуре 38,5—39° С. На разных стадиях развития исследовали сразу мозг нескольких эмбрионов.

Во всех случаях в целом мозгу или в его частях определяли содержание креатина, общего азота и сухого вещества.

Креатин определяли по микрометоду А. В. Палладина; общий азот—по микрометоду Folin-Culick; сухое вещество—обычным способом, путем высушивания в бюксах до постоянного веса.

Опыты с кроликами

Прежде всего мы установили, что содержание креатина в мозгу эмбрионов кроликов больше, чем во всем их теле: это ясно видно из данных, приведенных в табл. 1. При развитии кроличьих эмбрионов химический состав их мозга меняется: содержание креатина, общего азота и воды в мозгу эмбрионов выше, чем в мозгу взрослых животных, и в течение эмбрионального развития постепенно уменьшается (рис. 1).

Таблица 1

Содержание креатина в мозгу и в целом теле эмбрионов в %

День развития	Животное	Количество взятых для исследования эмбрионов	Креатин		Общий азот		Азот креатина в % всего азота	Сухое вещество в %	Примечания
			в % свежего вещества	в % сухого вещества	в % свежего вещества	в % сухого вещества			
15-й	Кролик	10	0,121	1,489	0,961	11,700	4,34	8,13	Все тело, кроме мозга
			0,197	2,625	0,891	11,890	6,89	7,5	Головной мозг
19-й	Кролик	3	0,059	0,663	1,028	11,590	1,81	8,9	Все тело, кроме головного мозга
			0,198	1,446	1,378	10,057	4,48	13,1	Головной мозг
10-й	Курица	1	0,052	0,591	0,287	3,260	5,64	8,8	Все тело, кроме мозга
			0,127	1,270	0,773	7,800	5,11	9,9	Головной мозг

Если сравнить мозг эмбрионов кроликов одного помета, то можно заметить, что содержание креатина, общего азота и воды в их мозгу почти одинаково. После рождения появляются индивидуальные различия, каковые имеют место и у взрослых животных.

Нам пришлось исследовать кроликов и весной, и осенью. Эти исследования показали, что содержание креатина в мозгу как взрослых кроликов, так и эмбрионов весной и осенью не одинаково (табл. 2, 3, 4 и 5).

Таблица 2

Кроличьи эмбрионы (осень)

День покрытия	День опыта	День беременности	Вес кролихи в г	Количество исслед. эмбрионов	Средний вес одного эмбриона в г	Вес мозга эмбриона в мг	Креатин		Общий азот		Азот креатина в % всего азота	Сухое вещество в %
							в % свежего вещества	в % сухого вещества	в % свежего вещества	в % сухого вещества		
1934												
2.X	17.X	15	2 800	10	0,23	—	0,197	2,625	0,891	11,890	6,89	7,5
2.X	21.X	19	2 390	3	1,2	—	0,198	1,446	1,378	10,057	4,48	13,1
2.IX	25.IX	23	2 070	6	7,0	333	—	—	—	—	—	11,4
						275	0,243	1,680	1,470	10,140	5,15	14,5
						276	0,160	1,290	1,320	10,650	3,77	12,4
						270	0,140	1,170	1,210	10,075	3,60	12,0
						323	0,167	1,355	1,375	11,180	3,78	12,3
						327	0,136	1,070	1,290	10,170	3,28	12,7
				Среднее .		—	0,169	1,313	1,333	10,444	3,91	12,5
31.VIII	26.IX	26	1 870	5	20,0	560	0,167	1,323	1,405	11,160	3,70	12,6
						500	0,144	1,109	1,350	10,390	3,32	13,0
						550	0,144	1,100	1,400	10,700	3,21	13,1
						500	0,144	1,125	1,310	10,240	3,42	12,8
						530	0,164	1,280	1,390	10,870	3,67	12,8
				Среднее .		—	0,152	1,187	1,371	10,672	3,46	12,8

Таблица 3

Кроличьи эмбрионы (весна)

День опыта	День беременности	Вес кролихи в г	Количество исслед. эмбрионов	Средний вес одного эмбриона в г	Вес мозга эмбриона в мг	Креатин		Общий азот		Азот креатина в % общего азота	Сухое вещество в %
						в % свежего вещества	в % сухого вещества	в % свежего вещества	в % сухого вещества		
11.V	16	3 400	4	0,3	50,0	0,084	1,182	0,939	13,160	2,79	7,1
7.V	17	2 870	9	0,8	90,0	0,059	0,566	1,184	11,396	1,55	10,4
15.V	19	2 800	12	1,3	130,0	0,049	0,463	1,505	14,680	1,01	10,6
17.III	19	2 860	9	1,5	12,00	0,063	0,618	1,126	11,030	1,75	10,2

Таблица 4

Крольчата (осень)

День рождения	День опыта	Возраст в момент опыта (дни)	Вес кролихи-матери в г	Количество крольчат	Вес крольчат в г	Вес мозга крольчат в г	Креатин мозга: в % свежего вещества	Креатин мозга: в % сухого вещества	Общий азот: в % свежего вещества	Общий азот: в % сухого вещества	Азот креатина в % всего азота	Сухое вещество в %
1934												
8.XI	9.XI	1	2 450	6	76	2,1	0,086	0,735	1,173	10,025	2,28	11,7
					77	2,1	0,086	0,722	1,165	9,789	2,25	11,9
					71	2,1	0,089	0,760	1,180	10,085	2,35	11,7
					79	2,1	0,092	0,780	1,160	9,835	2,46	11,8
					72	2,0	0,098	0,831	1,051	8,906	2,90	11,8
					78	2,0	0,090	0,756	1,143	9,610	2,45	11,9
					Среднее .		0,090	0,766	1,145	9,708	2,48	11,8
1.X	7.X	6	3 100	7	78	2,5	0,089	0,700	1,231	9,700	2,25	12,7
					101	2,5	0,094	0,764	1,194	9,725	2,45	12,3
					87	2,3	0,106	0,840	1,177	9,350	2,81	12,6
					90	2,5	0,106	0,861	1,084	8,825	3,04	12,3
					99	2,5	0,107	0,855	1,216	9,740	2,74	12,5
					72	2,3	0,117	0,921	1,214	9,572	3,00	12,7
					70	2,3	0,096	0,774	1,248	10,070	2,40	12,4
					Среднее .		0,102	0,813	1,195	9,565	2,67	12,3
29.IX	13.X	15	2 340	7	140	3,7	0,105	0,685	1,531	10,000	2,13	15,3
					140	3,8	0,113	0,753	1,504	10,026	2,34	15,0
					135	4,0	0,126	0,801	1,432	9,250	2,62	15,5
					130	3,7	0,123	0,815	1,525	10,009	2,51	15,1
					140	3,7	0,131	0,828	1,505	9,130	2,71	15,8
					115	3,5	0,108	0,692	1,505	9,640	2,23	15,6
					125	3,5	0,133	0,852	1,477	9,460	2,80	15,6
					Среднее .		0,119	0,775	1,497	9,702	2,48	15,4
28.IX	23.X	26	2 570	3	250	5,0	0,161	0,834	1,742	9,040	2,87	19,3
					250	5,3	0,165	0,810	1,696	8,301	3,03	20,4
					250	5,2	0,165	0,864	1,740	9,120	2,95	19,1
					Среднее .		0,164	0,836	1,726	8,820	2,95	19,6
24.XI	28.X	35	2 570	3	370	5,5	0,112	0,586	1,694	8,860	2,06	19,1
					330	6,0	0,112	0,583	1,705	8,870	2,04	19,2
					395	5,5	0,125	0,655	1,703	8,910	2,28	19,1
					Среднее .		0,116	0,614	1,701	8,880	2,13	19,1
27.XI	15.XI	49	2 820	5	380	5,9	0,126	0,625	1,567	7,780	2,44	20,1
					430	5,7	0,128	0,639	1,680	8,400	2,38	20,0
					390	6,3	0,138	0,720	1,606	8,400	2,68	19,1
					350	6,1	0,129	0,662	1,608	8,240	2,50	19,5
					490	6,1	0,132	0,656	1,732	8,620	2,37	20,1
					Среднее .		0,131	0,680	1,638	8,028	2,47	19,9

Таблица 5

Новорожденные крольчата (весна)

День рождения	День исследования	Вес крольчихи-матери в г	Количество крольчат	Средний вес одного крольчонка в г	Вес мозга крольчат в г	Креатин мозга: в % свежего вещества	Креатин мозга: в % сухого вещества	Общий азот мозга: в % свежего вещества	Общий азот мозга: в % сухого вещества	Азот креатина в % общего азота	Сухое вещество в %
1935											
27.III	27.III	1 880	7	30,0	1,2	0,085	0,755	1,255	11,100	2,10	11,3
					1,0	0,103	0,874	1,318	11,180	2,43	11,8
					1,0	0,093	0,815	1,260	11,060	2,30	11,4
					1,2	0,081	0,680	1,300	10,920	1,94	11,9
					1,3	0,085	0,765	1,182	10,470	2,23	11,3
					1,1	—	—	—	—	—	11,1
					1,2	0,106	0,921	1,319	11,470	2,50	11,5
				Среднее .		0,092	0,802	1,272	11,030	2,25	11,5
21.IV	21.IV	2 150	7	40,0							
		I крольчонок (весь мозг)				0,088	0,735	1,262	10,800	2,17	11,7
		I крольчонок				0,084	0,764	1,284	11,680	2,04	11,0
		Мозг пяти крольчат	Полушария			0,084	0,735	1,270	11,140	2,06	11,4
			Мозговой ствол			0,074	0,632	1,191	10,190	1,93	11,7
			Мозжечок			0,097	0,795	1,371	11,240	2,20	12,2

В мозгу взрослых кроликов и эмбрионов осенью мы находили всегда больше креатина, а весной меньше, причем и весной, и осенью содержание креатина в мозгу эмбрионов по мере их развития падало.

Мы видим, таким образом, что обмен веществ в головном мозгу протекает не одинаково в различные времена года. На это уже указывали А. В. Палладин и М. Ф. Гулий при их исследованиях мозга голубей.

В литературе имеется немало указаний на зависимость процессов обмена веществ в животном организме от времен года. Наши данные интересны тем, что влияние времен года сказывается не только на обмене веществ в мозгу взрослых животных (матери), но и на обмене веществ (креатиновом обмене) в мозгу эмбрионов, находящихся в утробе матери (табл. 2, 3, 4 и 5). Всего мы исследовали мозг 47 кроличьих эмбрионов и 45 новорожденных кроликов.

Опыты с морскими свинками

В табл. 6 приведены результаты исследований с морскими свинками. Мы подвергли исследованию мозги 24 эмбрионов морских свинок и трех новорожденных морских свинок.

Как видно из таблицы, содержание креатина, общего азота и воды в мозгу эмбрионов морских свинок при их развитии меняется в общем так же, как и при эмбриональном развитии кроликов: в мозгу эмбрионов морских

свинок содержание креатина, общего азота и воды больше, чем в мозгу взрослых животных и в течение эмбрионального развития постепенно уменьшается.

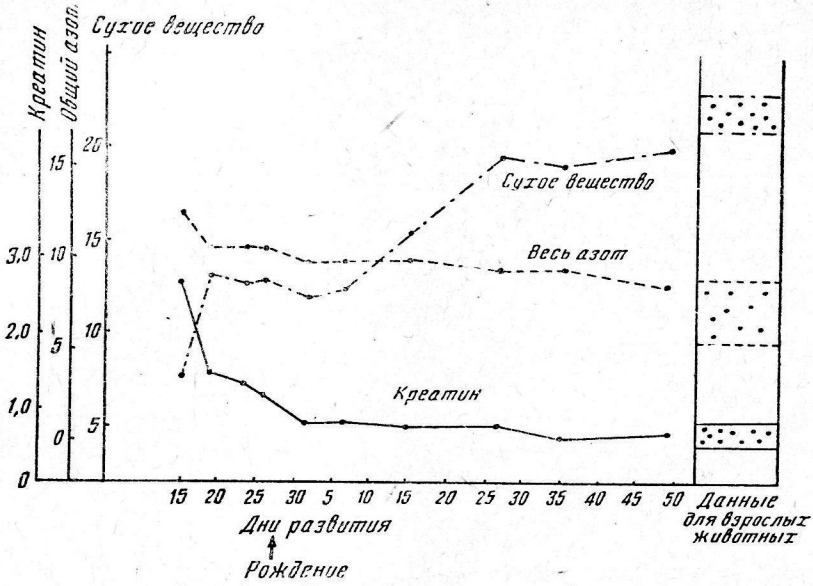


Рис. 1. Кролики.

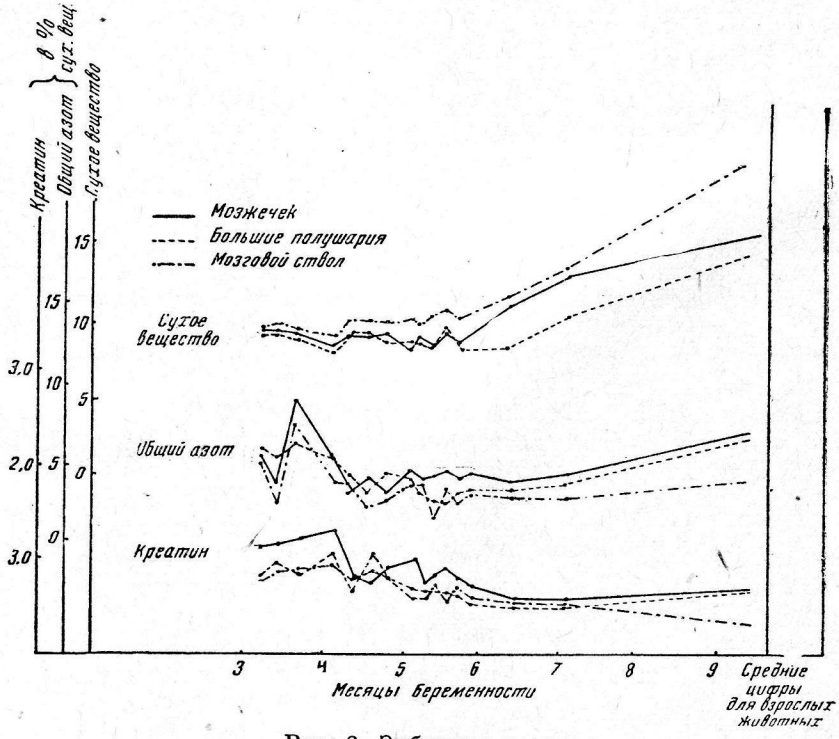


Рис. 2. Эмбрионы коров.

Однако разница между химическим составом мозга эмбрионов (особенно на ранних стадиях) и новорожденных животных не такая заметная, как у кроликов.

Таблица 6

Эмбрионы и новорожденные морские свинки

Дата	День беременности	Примечание	Вес морской свинки-матери в г	Количество эмбрионов или новорожденных	Средний вес одного эмбриона (или новорожденного) в г	Вес мозга эмбриона (или новорожденного) в мг	Креатин		Общий азот		Азот креатина в % всего азота	Сухое вещество в %
							в % свежего вещества	в % сухого вещества	в % свежего вещества	в % сухого вещества		
1934.35												
13.IV	21	Мозги всех эмбрионов вместе . .	610	3	0,23	40	0,080	—	—	—	—	—
3.V	30	То же . . .	640	3	1,2	160	0,085	0,759	1,260	11,250	2,10	11,2
8.IV	31	То же . . .	600	2	2,0	180	0,106	0,945	1,222	10,920	2,70	11,2
28.III	32	То же . . .	560	3	2,5	—	0,088	0,795	1,150	10,360	2,38	11,1
23.V	35	То же . . .	470	1	3,7	350	0,106	0,972	1,257	11,520	2,62	10,9
22.III	37	То же . . .	610	1	5,0	420	0,085	0,746	1,150	10,087	2,30	11,4
28.III	38	То же . . .	740	2	5,5	400	0,147	1,427	1,011	9,820	4,53	10,3
2.X	48	То же . . .	580	3	25	1 400	0,124	1,078	0,993	8,640	3,83	11,5
					25	1 400	0,116	1,008	0,890	7,740	3,51	11,5
					23	1 400	0,101	1,062	1,044	11,000	3,01	9,5
					Среднее .		0,114	1,049	0,976	9,126	3,47	10,8
21.VI	49	То же . . .	500	1	33	1 700	0,097	0,802	1,275	10,530	2,37	12,1
2.IV	52	То же . . .	700	3	37	1 700	0,107	0,756	1,280	9,085	2,60	14,1
					37	1 700	0,116	0,846	1,234	9,000	2,92	13,7
					37	1 700	0,109	0,802	1,304	9,600	2,60	13,6
					Среднее .		0,111	0,801	1,273	9,228	2,71	13,8
4.IV	54	То же . . .	800	2	48	2 000	0,119	0,794	1,151	7,660	2,45	15,0
					48	2 000	0,110	0,734	1,590	10,600	2,16	15,0
					Среднее .		1,114	0,764	1,370	9,130	2,30	15,0

Таблица 6 (продолжение)

Дата	День беременности	Примечание	Вес морской свинки-матери в г	Количество эмбрионов или новорожденных	Средний вес одного эмбриона (или новорожденного) в г	Вес мозга эмбриона (или новорожденного) в мг	Креатин		Общий азот		Азот креатина в % всего азота	Сухое вещество в %
							в % свежего вещества	в % сухого вещества	в % свежего вещества	в % сухого вещества		
2.X		Новорожденные, взятые в день родов	520	2	70	2 200	0,115	0,710	1,492	9,220	2,40	16,2
					48	2 150	0,106	0,650	1,488	9,150	2,22	16,3
					Среднее .		0,110	0,680	1,490	9,190	2,31	16,3
9.VII		Две новорожденные морские свинки в возрасте 1 дня . .	560	2	150	2 400	0,102	0,566	2,055	11,410	1,55	18,0
					150	2 400	0,123	0,669	1,924	10,940	1,99	18,4
					Среднее .		0,112	0,617	1,989	10,950	1,77	18,2
8.V		Новорожденная свинка в возрасте 10 дней . .	525	1	100	2 700	0,112	0,601	1,820	9,780	1,92	18,6

Опыты с эмбрионами коров

У эмбрионов коров мы исследовали, как было указано выше, не весь головной мозг целиком, а его отдельные части. Результаты исследования мозга эмбрионов коров приведены в табл. 7.

Как видно из этой таблицы и рис. 2, содержание креатина, общего азота и воды наиболее велико на ранних стадиях эмбрионального развития мозга (третий-четвертый месяц), после чего постепенно уменьшается. На шестом-седьмом месяце развития содержание креатина и общего азота в общем достигает уровня, характерного для мозга взрослых коров. Что касается воды, то ее и в этот период меньше, чем в мозгу взрослых животных.

Наибольший интерес исследований мозга эмбрионов коров заключается в том, что они показали неправильность старых данных (Neumeister, Schlossberger, возражений против которых мы не нашли и в новейшей литературе) о том, что в головном мозгу эмбрионов нет различий в химическом составе его отдельных частей вплоть до миэлинизации (иначе говоря, до последних стадий эмбрионального развития, даже до рождения).

Наши исследования показали обратное: уже на третьем месяце эмбрионального развития отдельные участки головного мозга отличаются друг от друга по своему химическому составу, а именно по содержанию в них креатина, общего азота и воды.

У трехмесячных эмбрионов ствол мозга был наиболее богат водой по сравнению с мозжечком и полушариями.

Таблица 7

Эмбрионы коров

Дата	Месяц развития	Длина эмбриона в см	Вес мозга эмбриона в г	Большие полушария						Мозговой ствол						Мозжечок					
				Креатин		Общий азот		Азот креатина в % общего азота	Сухое вещество в %	Креатин		Общий азот		Азот креатина в % общего азота	Сухое вещество в %	Креатин		Общий азот		Азот креатина в % общего азота	Сухое вещество в %
				в % сырого вещества	в % сухого вещества	в % сырого вещества	в % сухого вещества			в % сырого вещества	в % сухого вещества	в % сырого вещества	в % сухого вещества			в % сырого вещества	в % сухого вещества	в % сырого вещества	в % сухого вещества		
1934/35																					
3.VI	3	14	5,6	0,073	0,769	1,032	10,880	2,11	9,5	0,076	0,810	0,997	10,600	2,44	9,4	0,110	1,133	1,045	10,775	3,28	9,7
14.III	3	15	5,3	0,082	0,871	0,972	10,360	2,62	9,4	0,097	0,980	0,780	7,880	3,87	9,9	0,112	1,168	0,860	8,455	4,05	9,6
3.VI	3	17	8,8	0,073	0,794	1,045	11,350	2,18	9,2	0,067	0,705	1,207	12,700	1,73	9,5	—	—	1,340	14,260	—	9,4
7.XII	4	20	10,5	0,086	1,000	0,880	10,232	3,04	8,6	0,105	1,082	0,880	9,149	3,69	9,7	0,116	1,326	0,902	10,308	4,01	8,7
14.III	4	20	14,3	0,073	0,794	0,885	9,625	2,67	9,2	0,070	0,682	0,882	8,650	2,47	10,2	0,076	0,815	0,795	8,452	2,98	9,4
17.XII	4	25	8,1	0,081	0,891	0,775	8,440	3,25	9,2	0,099	1,093	0,693	7,300	4,44	9,5	0,069	0,742	0,904	9,660	2,98	9,3
1.IV	4	25	17,8	0,074	0,823	0,890	9,895	2,59	9,0	0,078	0,765	0,081	7,940	3,00	10,2	0,088	0,926	0,081	8,525	3,38	9,5
14.III	5	29	22,6	0,059	0,650	0,836	9,205	2,20	9,1	0,074	0,705	0,906	8,460	2,54	10,5	0,087	1,026	0,835	9,830	3,25	8,5
5.III	5	32	24,3	0,060	0,666	0,748	8,325	2,50	9,0	0,067	0,676	0,859	8,670	2,43	9,9	0,069	0,756	0,860	9,350	2,50	9,2
5.III	5	34	25,8	0,069	0,793	0,677	7,781	3,17	8,7	0,072	0,686	0,730	6,932	3,07	10,5	0,073	0,852	0,815	9,476	2,79	8,6
5.III	5	34	26,3	0,064	0,658	0,755	7,780	2,66	9,7	0,073	0,665	0,947	8,600	2,40	11,0	0,091	0,927	0,955	9,745	2,96	9,8
5.III	5	34	30,3	0,061	0,700	0,778	8,940	2,44	8,7	0,060	0,594	0,796	7,890	2,35	10,1	0,073	0,831	0,818	9,290	2,78	8,8
5.III	5	38	44,0	0,056	0,658	0,728	8,570	2,30	8,5	0,060	0,576	0,913	8,770	2,05	10,4	0,066	0,737	0,860	9,600	2,39	8,9
2.I	6	55	83,0	0,057	0,588	0,817	8,442	2,17	9,7	0,038	0,572	0,988	8,302	2,14	11,9	0,066	0,589	1,016	9,071	2,03	11,2
2.I	7	57	112,0	0,064	0,598	1,004	9,382	1,99	10,7	0,080	0,575	1,165	8,390	2,14	13,9	0,085	0,646	1,265	9,580	2,09	13,2
14.III																					

Креатином был более богат мозжечок, а за ним следовали большие полушария, и на последнем месте стоял мозговой ствол.

Содержание общего азота также было различным, причем меньше всего его было в мозговом стволе.

Таким образом, оказывается, что еще задолго до миэлинизации различные отделы головного мозга имеют различную химическую структуру.

У взрослых животных мозжечок также является отделом головного мозга, наиболее богатым креатином; оказывается, что эта характерная его особенность имеется в нем уже на третьем месяце эмбрионального развития (а может быть, и раньше, о чем мы не можем ничего сказать, ибо эмбрионов более ранних стадий в нашем распоряжении не было).

Содержание креатина в мозгу эмбрионов изменяется в общем параллельно изменениям содержания всего азота.

Что касается вышеуказанных уменьшений общего азота в течение эмбрионального развития мозга, то это явление было известно уже давно. Его пытались объяснить тем, что вследствие быстрого развития в мозгу белого вещества, богатого липоидами, общий прирост белков не поспевает за приростом липоидов; при этом считали, что содержание белков в сером веществе во время эмбрионального развития не изменяется (Капланский).

Если принять во внимание, что некоторые авторы (например, Шкарин) нашли, что в мозгу эмбрионов по мере развития содержание белков увеличивается, то можно предположить, что уменьшение содержания общего азота, найденное нами, объясняется, повидимому, резким уменьшением в содержании небелковых азотистых веществ, что и маскирует незначительное возрастание белковых веществ.

Наши исследования дали еще один интересный результат. Как видно из табл. 7, меньше всего общего азота содержится в мозговом стволе головного мозга эмбрионов; в это время мозговой ствол в основном состоит из осевых цилиндров проводящих нервных путей, ибо белого вещества еще в это время нет. Значит, различны по своему химическому составу не только белое вещество (состоящее из мякотных оболочек осевых цилиндров) и серое вещество (нервные клетки, невроглія), но различны по химической структуре также клетки и их отростки (осевые цилиндры).

Таким образом, исследуя мозг эмбрионов, удается констатировать наличие различий в химическом строении клеток и их отростков, чего не удается сделать на мозге взрослых животных, где осевые цилиндры покрыты мякотными оболочками, от которых их отделить для химических исследований не удается.

Опыты с курами

Исследуя мозг куриных эмбрионов мы не могли найти в них такого ясного уменьшения содержания креатина и общего азота во время эмбрионального развития, как это описано выше для других животных. Однако и у них содержание креатина и общего азота в мозгу эмбрионов в общем выше, чем в мозгу взрослых животных (табл. 8).

На 18—19-й день развития куриных эмбрионов, содержание креатина и общего азота доходит до уровня, характерного для взрослых животных.

Таким образом, мы можем сделать вывод, что содержание креатина в головном мозгу эмбрионов вышеуказанных животных выше, чем в мозгу взрослых животных; во время эмбрионального развития содержание креатина постепенно уменьшается и достигает, в конце концов, в течение первого месяца постэмбрионального развития уровня, характерного для взрослых животных.

Таблица 8

Эмбрионы кур

День закладки яиц в инкубатор	День исследования	День развития	Количество эмбрионов, взятых для исследован.	Вес одного эмбриона в г	Вес мозга эмбриона в мг	Креатин головного мозга		Общий азот головного мозга		Азот креатина в % общего азота	Сухое вещество
						в % свежего вещества	в % сухого вещества	в % свежего вещества	в % сухого вещества		
1935											
1.IV	8.IV	7	5	0,8	90	0,077	0,918	0,811	9,660	2,53	8,4
26.IV	5.V	9	4	1,5	170	0,097	1,082	0,916	10,177	3,30	9,0
28.III	5.VI	10	4	2,3	250	0,092	1,000	0,734	7,920	3,90	9,2
8.VII	18.VII	10	1	3,0	250	0,126	1,270	0,773	7,800	5,11	9,9
26.IV	7.V	11	2	3,7	230	0,114	1,067	1,484	13,380	2,38	10,7
28.III	9.IV	12	1	4,6	280	0,137	1,204	1,450	12,720	2,94	11,4
1.IV	13.IV	12	2	5,0	400	0,116	0,905	0,922	7,690	3,92	12,0
26.IV	9.V	13	2	5,2	300	0,136	1,284	0,892	8,420	4,75	10,6
26.IV	10.V	14	1	6,7	400	0,135	1,380	—	—	—	9,8
8.VII	22.VII	14	2	7,0	500	0,104	0,885	1,083	9,190	2,99	11,8
1.IV	16.IV	15	1	12,6	700	0,121	1,080	1,190	10,620	3,16	11,2
1.V	16.V	15	1	14,2	800	0,124	1,160	1,130	10,570	3,42	10,7
9.III	25.III	16	1	10,0	560	0,124	1,129	1,297	11,780	2,98	11,0
9.III	25.III	16	1	10,0	560	0,123	1,160	1,275	12,060	3,00	10,6
8.VII	25.VII	17	1	14,6	520	0,146	1,198	0,916	7,510	4,96	12,2
8.VII	25.VII	17	1	13,5	450	0,167	1,412	1,025	8,680	5,06	11,8
20.V	7.VI	18	1	14,0	900	0,115	0,885	1,412	10,880	2,52	13,0
20.V	7.VI	18	1	15,1	900	0,094	0,710	1,358	10,290	2,16	13,2
20.V	7.VI	18	1	15,0	900	0,090	0,651	1,482	10,740	1,89	13,8
1.IV	19.IV	18	1	17,0	1 000	0,124	0,823	1,145	7,580	3,37	15,1
20.V	8.VI	19	1	15,0	900	0,089	0,649	1,268	9,250	1,19	13,7
3.IV	22.IV	19	1	19,0	900	0,139	1,068	1,405	10,760	3,08	13,1

Выводы

1. У эмбрионов кроликов и морских свинок содержание креатина, общего азота и воды в головном мозгу в течение второй половины эмбрионального развития (15—30 дней) выше, чем у взрослых животных.

Во время эмбрионального развития содержание вышеуказанных веществ постепенно уменьшается. Это уменьшение продолжается в течение первого месяца постэмбрионального развития, когда доходит до уровня, характерного для мозга взрослых животных.

2. У эмбрионов коров в возрасте от 3 до 8 мес. содержание креатина, общего азота и воды в полушариях, мозжечке и мозговом стволе наиболее высоко на ранних стадиях эмбрионального развития и затем постепенно уменьшается. На шестом-седьмом месяце эмбриогенеза содержание креатина и общего азота доходит до величин, характерных для мозга взрослых коров.

3. Различные отделы головного мозга эмбрионов коров (мозжечок, полушария и мозговой ствол) еще задолго до начала миэлинизации обнаруживают различия в своей химической структуре, а именно в содержании креатина, общего азота и воды.

Креатина, начиная с третьего месяца, больше всего в мозжечке; мозговой ствол наболее богат общим азотом и водой.

4. Исследования химического состава различных отделов головного мозга эмбрионов коров обнаруживают наличие разницы в химической структуре нервных клеток и их отростков (осевых цилиндров).

ЛИТЕРАТУРА

1. Капланский С. Я., Сборник «Рост животных», 1934.—2. Палладин А.В. и Гулий М., Украинск. биохим. журн., *VII*, 1934.—3. Палладин А. В. и Рашба Е. Я., Украинск. биохим. журн., *VII*, 1934.—4. Шкарин, Диссерт. В.-Мед. акад., 1902.—5. Штосс, Ветеринарное акушерство, 1931.—6. Becker, H. S. Zschr. f. physiol. Chem., *187*, 21, 1913.—7. Harding and Eagles, Journ. Biol. Chem., *60*, 301, 1925.—8. Ibsen, Zschr. exper. Zool., *5*, 1928.—9. Needham, Chemical Embryology.

BRAIN CREATINE DURING THE EMBRYONIC DEVELOPMENT OF VERTEBRATES

Alexander Palladin and *Helen Rashba*

From the Biochemical Institute of the Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

Summary

1. The content of creatine, total nitrogen and water in the brain of rabbit and guinea-pig embryos, during the second half of the embryonic development (15—30 days), is higher than in mature animals.

During the course of embryonic development the content of the above mentioned substances gradually decreases.This decrease continues during the first month of the post-embryonic period of growth when it reaches a value characteristic of the brains of mature animals.

2. The content of creatine, total nitrogen and water in the hemispheres, the cerebellum and the medulla oblongata of cow embryos from the third to the eighth month of the growth period is highest in the earlier stages of growth and gradually decreases. In the sixth or seventh month of embryogenesis the content of creatine and total nitrogen reaches values characteristic of the brains of mature cows.

3. The various sections of the brain of cow embryos (the cerebellum, the hemispheres and the medulla oblongata) long before the beginning of myelinization disclose differences in their chemical structure, particularly of creatine, total nitrogen and water content.

The creatine, beginning with the third month, is the highest in the cerebellum, while the medulla oblongata is the richest in total nitrogen and water.

4. The investigation of the chemical composition of the various sections of the brain of cow embryos discloses the presence of differences in the chemical structure of nerve cells and their axones.

ÜBER DEN MECHANISMUS DER MUSKELGLYKOGENOLYSE

J. K. Parnas

Aus dem Medizinisch-chemischen Institut
der Universität, Lwów,

Das Schema der Glykogenolyse, das zuerst im Jahre 1934 von Parnas und Ostern (1) entworfen worden ist, und das später durch die Arbeiten dieses Laboratoriums ausgebaut wurde (2, 3, 4, 5), bedurfte nach verschiedenen Richtungen hin einer Ergänzung. Die in der Anfangsredaktion formulierte Umwandlung des Glykogens und der Adenosintriphosphorsäure in Hexosediphosphat und Adenylsäure:

$$\text{Glykogen} + \text{Adenosintriphorsäure} + H_2O = \text{Hexosediphosphat} + \text{Adenylsäure},$$

musste von vornherein als eine Bilanz aus einer Reaktionskette erscheinen, deren Glieder erst zu ermitteln waren. Das Schema gab von dem Anteil der anorganischen Phosphate an der Glykogenolyse kein Bild: weder von dem Eintritt, noch von der Abspaltung. Unklar blieb auch der Mechanismus der Phosphatübertragung durch Brenztraubensäure auf Adenylsäure, die von Parnas, Ostern und Mann (6) entdeckt und erst später in einer Arbeit mit B. Sobczuk und W. Meyhaum (7) aufgeklärt worden ist. Ebenso unklar blieb die Rolle des Hexosemonophosphats—des einzigen im frischen Muskel vorkommenden Zuckerphosphorsäureesters, die erst unlängst P. Ostern, J. Guthke und Terszakowec (8) erklärt haben.

Das ursprüngliche Schema war auf dem Embden-Meyerhof'schen Schema der Glykolyse aufgebaut, in dem die Hälfte des zerfallenden Glykogens in einer eigentümlichen Weise hängen bleibt, worauf ich in der Formulierung, die ich (4) gegeben habe, aufmerksam gemacht habe. Ein neues Schema ist von mir (im September 1935) als Alternative an Stelle des ursprünglichen Schemas von Embden-Meyerhof (5, 10) vorgeschlagen worden; es ist später von Meyerhof und Kiessling (11) entwickelt und durch neue Versuche gestützt worden. Dieses Schema fasst die Vorgänge der Glykogenolyse als eine Folge von drei Hauptgruppen von Einzelreaktionen auf, der Induktionsgruppe (I), der Hauptkette (II) und der Schlussvorgänge (III), und ist demnach mit dem Schema verwandt, welches Meyerhof und Kiessling (12) für die alkoholische Gärung entworfen haben.

Das neue vollständigere Schema, das hier gegeben werden soll, fasst ähnlich wie das ältere Schema von Parnas und Ostern (1, 4, 5) die Vorgänge der eigentlichen Glykogenolyse mit den Umwandlungen des Phosphokreatins und der Adenosintriphosphorsäure zusammen. Es berücksichtigt wie jenes Schema diejenigen Etappen der eigentlichen Glykogenolyse, die durch die Arbeiten der Schulen von Embden sowie von Meyerhof ermittelt worden sind; die Koenzymfunktion der Adenosinphosphorsäure, wie sie von Lohmann sowie von Lohmann und Meyerhof (9) entdeckt worden ist, sowohl für die Glykogenolyse als solche, als besonders (9) auch für die Spaltung der Phosphoglycerinsäure; die durch Meyerhof und Lohmann sowie durch Lohmann entdeckten Beziehungen zwischen Aufbau und Abbau des

Phosphokreatins und der Adenosintriphosphorsäure; die von Parnas, Ostern, und Mann (13) entdeckte und von Ostern und Baranowski (14) weiter aufgeklärte Uebertragung der Phosphatgruppen von der Phosphoglycerinsäure über Phosphobrenztraubensäure auf Adenylsäure, unter Bildung von Adenosintriphosphorsäure im Muskel, Diadenosinpentaphosphorsäure im Herzen. Ausserdem aber berücksichtigt das neue Schema die folgenden, jüngst entdeckten Tatsachen.

I. 1) Aus Glykogen und anorganischem Phosphat wird — unter dem Einfluss der im Muskelextrakt enthaltenen Enzyme — das Hexosemonophosphat gebildet [Parnas und Baranowski (15)]. Diese Reaktion findet auch in vollständiger Abwesenheit von ATP (ATP=Adenosintriphosphorsäure) statt; sie führt zum Embden-Ester [Ostern, Guthke u. Terszakowec (18)] und wird durch Phlorhizin aufgehoben.

2) Aus Embden-Ester und ATP wird das Hexosediphosphat (Harden-Young-Ester) gebildet [Ostern, Guthke u. Terszakowec (8)].

3) Aus Adenosintriphosphorsäure wird, sowohl in Anwesenheit wie in Abwesenheit der Phosphatakzeptoren (Kreatin oder Embden-Ester, mittelbar auch Glykogen) anorganisches Phosphat abgespalten. Die Hauptwege der Phosphatabspaltung im Muskel — nach Versuchen an Extrakten — führen immer über die ATP, die nach der von Lohmann formulierten Gleichung:

$$\text{Adenosintriphosphorsäure} + 2H_2O = \text{Adenylsäure} + 2H_3PO_4 \quad (A)$$

in Orthophosphat und Adenylsäure zerfällt; sowohl die Abspaltung aus Phosphokreatin als aus den Zwischenprodukten der glykogenolytischen Spaltung; daneben findet ein viel langsamerer Prozess der Phosphatbildung aus Hexosediphosphat, unter Bildung des Embden-Esters, statt, der u. E. nicht zur Glykolyse gehört.

Zu den Punkten 1 bis 3 ist folgendes zu bemerken. Die Bildung des Embden-Esters aus Glykogen und Phosphat ist sicher noch keine Elementarreaktion, sondern eine Reaktionskette. Nach neuen Entdeckungen von C. Cori und G. T. Cori (16) wird im ausgewaschenen Muskelbrei bei Inkubation mit Phosphat ein neuer Ester gebildet, der so gut wie sicher ein Aldose-1-Monophosphat ist. Falls sich herausstellt, dass der Cori-Ester ein Aldohexopyranose-Monophosphat ist, so wäre damit die Aufspaltung des Glykogens durch Phosphat—die Phosphorolyse—mit grösster Klarheit aufgeklärt. Wenn der Cori-Ester mit Muskelextrakt zusammengebracht wird, so wandelt er sich sofort in Embden-Ester um: die Phosphatgruppe wird also von der Position 1 in Position 6 übertragen (Cori-Umlagerung). Besonders interessant ist, dass die Bildung des Cori-Esters im ausgewaschenen Muskelbrei nur in Gegenwart von ATP oder von Adenylsäure stattfindet, während die Bildung des Embden-Esters aus Glykogen und Phosphat im Muskelextrakt auch ohne jene Körper stattfindet. Es besteht, folglich, die Frage, ob die Cori'sche Bildung des 6-Monoesters über den 1-Monoester im Muskelbrei, und die Parnas-Baranowski'sche Bildung des 6-Monoesters im Extrakt denselben Vorgang, oder zwei verschiedene Wege darstellen.

Es liegt nahe, die Bildung des Harden-Young-Esters aus Embden-Ester und ATP auch als eine Reaktionskette zu betrachten, in welcher vielleicht:

a) eine Abspaltung von Phosphat aus ATP unter Bildung von Adenosindiphosphorsäure und eine darauffolgende Phosphatübertragung aus der letzteren auf das Monophosphat, oder aber,

b) eine Übertragung des Phosphats aus der ATP auf Monophosphat, und eine darauffolgende hydrolytische Phosphatabspaltung aus der Adenosindiphosphorsäure stattfindet.

Wir fassen die Bilanz dieser Vorgänge versuchsweise folgendermassen auf:

$$\text{Hexosemonophosphat} + \text{ATP} + H_2O = \text{Hexosediphosphat} + \text{Adenylsäure} + \text{Phosphat}. \quad (B)$$

Die Bildung des Monophosphats aus anorganischem Phosphat und Glykogen erfolgt nach der Gleichung:

$$\text{Glykogen} + \text{Phosphat} = \text{Hexosemonophosphat}. \quad (C)$$

Die Reaktion (B) ist offenbar, da Hexosemonophosphat im Muskel vorkommt, eine selbständige Reaktion; fasst man aber die Umwandlung des Glykogens ins Auge, so wird sie durch die Summe (B)+(C) dargestellt, und zwar ist:

$$\text{Glykogen} + \text{ATP} + H_2O = \text{Hexosediphosphat} + \text{Adenylsäure} \quad (D).$$

Diese Bilanz entspricht dem Ansatz von Parnas und Ostern (1).

II. Neben den beiden Oxydoreduktionen des Embden-Meyerhof Schemas, von welchen:

a) zwischen zwei Molekülen Phosphoglyceraldehyd stattfindet und zu Phosphoglycerinsäure und Phosphoglycerol führt,

b) zwischen Brenztraubensäure und Phosphoglycerol stattfindet, und die zu Milchsäure und Phosphoglycerinsäure führt,

kennen wir jetzt eine dritte, die

c) zwischen Brenztraubensäure und Triosemonophosphat stattfindet und zu Milchsäure und höchstwahrscheinlich zu Phosphoglycerinsäure und Phosphobrenztraubensäure führt. Sie ist von Dische (17) an der Glykolyse in Erythrocyten zuerst wahrscheinlich gemacht worden, von Parnas (5) für die Muskelglykogenolyse angenommen worden; Meyerhof und Kiessling haben sie als den Hauptweg der Milchsäurebildung angesprochen (19); Parnas, Sobczuk und Meybaum (7) haben gezeigt, dass aus Hexosediphosphat und Brenztraubensäure im Muskelbrei und im Extrakt ein Phosphatdonator entsteht, der Adenosintriphosphorsäure aus ihrem Spaltungsprodukt (Adenylsäure) wieder aufbaut und dadurch die ATP vor Desaminierung schützt.

Diese Reaktion wird folgendermassen formuliert:

$$\text{Hexosediphosphat} = 2\ \text{Phosphoglyceraldehyd} \quad (E)$$

$$2\ \text{Phosphoglyceraldehyd} + 2\ \text{Brenztraubensäure} + H_2O = 2\ \text{Phosphoglycerinsäure} + 2\ \text{Milchsäure} \quad (F)$$

$$2\ \text{Phosphoglycerinsäure} = 2\ \text{Phosphobrenztraubensäure} + 2H_2O. \quad (G)$$

Die Summe aus E+F+G ergibt:

$$\text{Hexosediphosphat} + \text{Brenztraubensäure} = 2\ \text{Phosphobrenztraubensäure} + 2\ \text{Milchsäure}; \quad (H)$$

Die Überführung der Adenylsäure durch Phosphobrenztraubensäure in ATP entspricht der Gleichung:

$$\text{Adenylsäure} + 2\ \text{Phosphobrenztraubensäure} = \text{Adenosintriphosphorsäure} + 2\ \text{Brenztraubensäure} \quad (I)$$

die Summe von H+I:

$$\text{Hexosediphosphat} + \text{Adenylsäure} = \text{Adenosintriphosphorsäure} + 2\ \text{Milchsäure} \quad (K)$$

Dies ist die dritte Gleichung des ursprünglichen Schemas von Parnas und Ostern (1).

Durch Addition der Reaktion:

$$\text{Adenosintriphosphorsäure} + 2\ \text{Kreatin} \rightleftarrows \text{Adenylsäure} + 2\ \text{Phosphokreatin} \quad (L)$$

(von Meyerhof und Lohmann) (20) mit der Gleichung (K) erhält man die Gleichung:

$$\text{Hexosediphosphat} + 2\ \text{Kreatin} = 2\ \text{Milchsäure} + 2\ \text{Phosphokreatin} \quad (M)$$

Es wird wohl überflüssig sein zu bemerken, dass die Gleichung (E) die Bilanz der von Meyerhof und Kiessling in ihren Etappen aufgeklärten Reak-

tionskette ist, und ebenso die Reaktion (G); die Reaktion (F) ist darin einzig und allein hypothetisch, insofern als die sicher festgestellte Spaltung des Hexosediphosphats in Phosphoglyceraldehyd als Zwischenreaktion bei der Bildung des als Phosphatdonators für die Rückbildung der ATP aus Adenylsäure angenommen wird.

Die Rückbildung von ATP aus Adenylsäure und dem System Phosphoglycerol und Brenztraubensäure, aus welchem offenbar im Sinne des Embden-Schemas Phosphoglycerinsäure und Milchsäure gebildet wird, ist in — unpublizierten — Versuchen von B. Sobczuk und W. Meybaum erwiesen worden: dies entspricht einer Interpretation, die D. M. Needham und van Heyningen (18) für die Phosphatübertragung durch Brenztraubensäure gegeben haben. Es ist bemerkenswert, dass das Beta-Phosphoglycerol in dieser Beziehung viel wirksamer ist, als das Alpha-Phosphoglycerol: dies steht im Widerspruch zu den Befunden von Meyerhof und Kiessling (19), die mitgeteilt haben, dass zwischen Beta-Phosphoglycerol und Brenztraubensäure keine Oxydoreduktion stattfindet.

Jedenfalls können wir die Reaktion in die Gleichung fassen:

$$\text{2 Phosphoglycerol} + \text{2 Brenztraubensäure} + \text{2 Adenylsäure} = \text{Milchsäure} + \text{+ 2 Adenosintriphosphorsäure} \qquad \text{(N)}$$

und mit der folgenden Phosphokreatinbildung:

$$\text{2 Phosphoglycerol} + \text{2 Brenztraubensäure} + \text{4 Kreatin} = \text{Milchsäure} + \text{+ 4 Phosphokreatin} \qquad \text{(O)}$$

Wir wollen jetzt das hier zusammengestellte Reaktionsmaterial in ein Schema ordnen: wir sind uns darüber im klaren, dass dieses Schema weit davon entfernt ist, vollständig oder endgültig zu sein, und ebenso auch darüber, dass es durchaus nicht der e i n z i g e Weg sein muss, auf welchem sich die Glykogenolyse im Muskel — geschweige denn von anderen Geweben — vollzieht. Die Einzelreaktionen, die wir kennengelernt haben, sind an Extrakten oder, wie im Fall des Cori-Esters, am ausgewaschenen Gewebsbrei beobachtet, oder am vergifteten Muskelbrei und Extrakt; die harmonische Zusammenwirkung der Enzyme, die im intakten Gewebe alle diese Einzelreaktionen so zusammenfügt, dass ohne Nebenprodukte aus Glykogen Milchsäure wird, oder unter oxybiotischen Bedingungen nur CO_2 und Wasser: diese harmonische Zusammenarbeit wird durch die experimentellen Bedingungen zerstört, und was wir beobachten, sind entweder die Bilanzen gestörter natürlicher Reaktionsfolgen, oder aber—in seltenen Fällen—die eigentlichen Einzelreaktionen. Wir setzen voraus, dass die enzymatischen Reaktionen, die wir an Muskelpräparaten beobachten, zu dem Zusammenhang des gesamten Geschehens im Gewebe gehören, aus dem unter Bedingungen der physiologischen Ordnung eben die physiologischen Endprodukte hervorgehen, unter experimentellen Bedingungen dagegen, unter Verschiebung der Geschwindigkeitsverhältnisse der Einzelreaktionen, die Zwischenprodukte erhalten werden können. Dies versteht sich von selbst, wenn man die Frage des intermediären Gewebschemismus überhaupt angreift; ich muss es aber hervorheben, weil immer noch der Meinung Ausdruck gegeben wird, man bekäme beim «Experimentieren mit Muskeln» Reaktionsprodukte, die mit dem funktionellen Umsatz des Gewebes nichts zu tun hätten (21).

Wenn es also gilt aus den Umwandlungen, die man unter Störung der physiologischen Ordnung ermittelt hat, ein Bild des physiologischen Geschehens zu k o n s t r u i e r e n, so muss man die Einzelgleichungen oder die partiellen Bilanzgleichungen zu einem Bilde zusammenfügen, das sowohl im Ganzen, wie auch in seinen Einzelheiten den am intakten Muskel festgestellten Tatsachen entspricht. Es muss den folgenden Tatsachen entsprechen.

1. Die Umwandlung des Glykogens in Milchsäure ist unter Umständen—neben einer geringfügigen Bildung von Inosinsäure und Ammoniak—die einzige Umwandlung bei der anaeroben Tätigkeit des Muskels.

2. Die Milchsäurebildung bei der anaeroben Muskeltätigkeit ist im Verhältnis zur Tätigkeit zeitlich verspätet.

3. Die Aufspaltung des Phosphokreatins zu Kreatin erfolgt im Beginn der Tätigkeit, die Resynthese des Phosphokreatins in der anaeroben oder aeroben Erholung.

4. Im Anfang der Tätigkeit, auch in Jodazetatvergiftung, zerfällt das Phosphokreatin, nicht aber die Adenosintriphosphorsäure.

Diesen Voraussetzungen wird das nachfolgend gegebene Bild und Schema gerecht.

I. Die Induktionskette. Wir nehmen als Ausgangsstoffe: das Hexosemonophosphat, die Adenosintriphosphorsäure, das Glykogen, das Phosphokreatin. An die in Gleichung (D) zusammengefasste Reaktionsfolge schliesst sich die Lohmann'sche Reaktion an:

2 Phosphokreatin + Adenylsäure = 2 Kreatin + Adenosintriphosphorsäure. (P)

Nehmen wir die Reaktion (D) zweimal, und ebenso die Reaktion (P), so haben wir:

2 Glykogen + 4 Phosphokreatin + $2H_2O$ = 2 Hexosediphosphat + 4 Kreatin. (Q)

Erfolgt dann die Aufspaltung des Hexosediphosphats nach dem Schema von Embden-Meyerhof, so ist, wenn die Umsetzungen bis zur Bildung von Phosphobrenztraubensäure fortgeschritten sind,

2 Glykogen + 4 Phosphokreatin + 2 H_2O = 4 Kreatin + 2 Phosphoglycerol + 2 Phosphobrenztraubensäure. (R)

Dies betrachten wir als den Endpunkt der Induktionskette: es sind Glykogen und Phosphokreatin verschwunden, Kreatin, Phosphoglycerol und Phosphobrenztraubensäure angehäuft, Hexosemonophosphat und Adenosintriphosphorsäure, die in die Reaktion eingegangen sind, sind wieder aufgebaut; Milchsäure ist noch nicht entstanden. An die Vorgänge der Induktionskette kann nun entweder der Abschluss II anschliessen, oder aber die mittlere Kette III.

II. Die Abschlussvorgänge heben die Störung auf, die durch die Induktionskette entstanden ist. Durch die Summierung der Reaktionen (L) und (I) ergibt sich

2 Phosphobrenztraubensäure + 2 Kreatin = 2 Phosphokreatin + 2 Brenztraubensäure. (S)

Wiederholt sich die Reaktion (L) und folgt dann die Reaktion (N), so haben wir als Summe die Reaktion (O): damit ist die Störung aufgehoben, und die Summe aus (R + S + O) ergibt:

2 Glykogen + 2 H_2O = 4 Milchsäure, (T)

also die Gleichung der Glykogenolyse. Der Anfangsgehalt an Hexosemonophosphat, an Phosphokreatin, an Adenosintriphosphorsäure ist wiederhergestellt, der einzige Endeffekt ist die Umwandlung des Glykogens in Milchsäure. Diese Formulierung fordert, dass im Endzustand der anaeroben Erholung auf je ein Molekül gebildeter Milchsäure ein Molekül rückgebildeten Phosphokreatins entfällt, aber sie zeigt auch, dass dazwischen Zustände liegen, in welchen dieses Verhältnis (+Phosphokreatin): (+Milchsäure) grösser sein kann, wenn die Rückbildung des Phosphokreatins nur in der Reaktion (S) erfolgt.

III. Die mittlere Reaktionskette. Wenn die Vorgänge der Induktionsphase so weit gediehen sind, wie dies in der Bilanzgleichung (R)

ausgedrückt wird, und dann eine weitere Umwandlung von Hexosemonophosphat, ATP und Glykogen gemäss den Gleichungen (B), (C) und (D) stattfindet, so wird die entstandene Adenylsäure nicht mehr durch das Phosphokreatin, sondern durch die in Reaktion (R) gebildete Phosphobrenztraubensäure wieder phosphoryliert; es entsteht dabei Brenztraubensäure und ATP. Nach der Reaktion von Parnas, Ostern und Mann ist dann

2 Phosphobrenztraubesäure + Adenylsäure = 2 Brenztraubensäure + Adenosintriphosphorsäure. (U)

Folgen dann die Reaktionen der in Gleichung (H) zusammengefassten Kette, so ergibt die Summe (D)+(H)+(I) wieder die Gleichung der Glykogenolyse (T); der Erfolg der Reaktionskette ist nur die Umwandlung von Glykogen in Milchsäure. Die Ausgangsprodukte Hexosemonophosphat, Glykogen, Adenosintriphosphorsäure und Phosphobrenztraubensäure sind dann in denselben Molekülzahlen vorhanden, wie zu Anfang dieser Reaktionskette, die folglich fortlaufen kann solange Glykogen unverbraucht ist, soweit sie nicht durch veränderte Reaktionsbedingungen gestört wird und sofern sie nicht — dies gilt hier wie auch für die Initialkette und Abschlusskette — durch die Desamination der Adenylsäure

$$\text{Adenylsäure} + H_2O = \text{Inosinsäure} + NH_3 \qquad (V)$$

abgebrochen wird.

Als Störung tritt die — unter anaeroben Bedingungen — irreversible Ammoniakbildung auf, durch die ATP verlorengeht. Ist zum Beispiel durch Jodazetat die Bildung des Phosphatdonators für die Resynthese des ATP aufgehoben, so besteht der Gesamtumsatz aus den Reaktionen (A, B, C), resp. (A) und (D), und der darauffolgenden Reaktion (L) und (U): mit dem Endeffekt (2 D+L+U)

2 Glykogen + ATP + Phosphokreatin + $2H_2O$ = 2 Hexosediphosphat + Inosinsäure + NH_3 + 2 Kreatin (W)

oder als Summe von D+L+A+C+U:

3 Glykogen + 2 Phosphokreatin + Adenosintriphosphorsäure + $4H_2O$ = Hexosediphosphat + 2 Hexosemonophosphat + Inosinsäure + Ammoniak. (W_1)

Die in Jodazetatstarre gefundenen Umwandlungen entsprechen tatsächlich dem nebeneinander stattfindenden Verlauf der Reaktionen, wie sie in den Bilanzgleichungen (W) und (W_1) formuliert sind.

Es ist klar, dass der Erfolg der drei aneinandergereihten Reaktionsketten nur in der Umwandlung von Glykogen und Wasser in Milchsäure besteht, und dass alle übrigen in Reaktion getreteten Stoffe resynthetisiert worden sind.

Die drei Reaktionsgruppen sind als Induktionskette, als Abschlusskette und als Mittelkette bezeichnet, weil die Erstere Vorbedingung für den Verlauf der Zweiten sowie der Dritten ist; weil die Dritte verlaufen kann, ohne die durch die Erste gesetzte Bahnung aufzuheben, und weil die Zweite diese, durch die dritte Kette fortlaufende, Veränderung aufhebt, die—je nach dem quantitativen Ausmass—B a h n u n g oder E r m ü d u n g bedeuten kann. Es ist aus dem Verhältnis der bei anaeroben Ermüdungen auftretenden Kreatin- und Milchsäuremengen leicht zu berechnen, dass die dabei vor sich gehenden Umsetzungen aus den Ketten I und II bestehen, und dass die Kette III dabei keinen grossen Anteil haben kann.

Welche ist nun die Bedeutung dieser Reaktionsfolge?

Vielleicht ist sie der wesentliche glykogenolytische Vorgang während der normalen, oxybiotischen Tätigkeit des Muskels: die durch die erste Gruppe vorbereitet fortlaufen kann und deren Reaktionsprodukt durch die Oxydationen weiter verarbeitet werden. Vielleicht aber schliessen diese

Oxydationen schon oberhalb der Reaktion (G) an und es entsteht aus Phosphoglyceraldehyd in der Reaktion (ihr Mechanismus sei hier überschlagen):

$$2\ \text{Phosphoglyceraldehyd} + O_2 = 2\ \text{Phosphobrenztraubensäure} + 2H_2O \qquad (V)$$

Aus (E) und (V) ergibt sich durch Addition:

$$\text{Hexosediphosphat} + O_2 = 2\ \text{Phosphobrenztraubensäure} + 2\ H_2O. \qquad (Y)$$

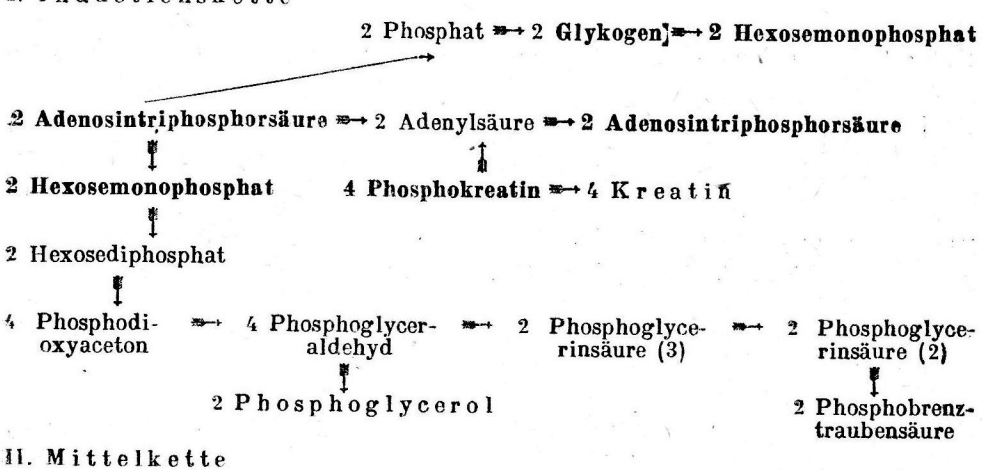
Dann hätte man als Summe der Reaktionen (D)+(E)+(V)+(I) die Bilanz:

$$\text{Glykogen} + O_2 = 2\ \text{Brenztraubensäure} + H_2O. \qquad (Z)$$

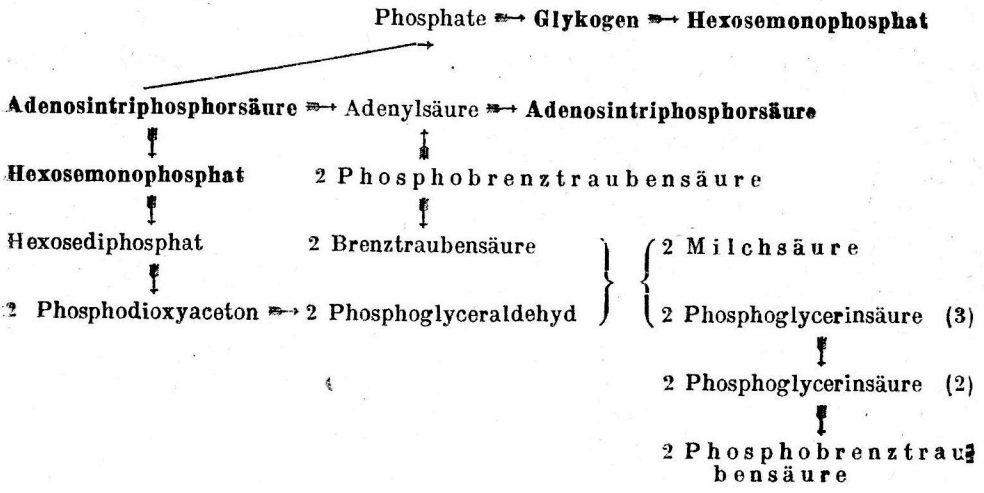
Wir berühren hier die wichtige Frage, ob bei der oxybiotischen Tätigkeit des Muskels in situ die Milchsäure entstehen muss. Die Brenztraubensäure würde, nach der in (Z) gegebenen Formulierung, ohne den Weg über Milchsäure entstehen, und der auf Reaktion (H) beruhende Mechanismus würde, je nach den oxybiotischen oder anaeroben Bedingungen, mit dem in Gleichung (Y) formulierten vikariieren. Dies sei hier nur als Vermutung oder Anregung ausgesprochen, und die Schemata IIA und IIIA geben wir nur in diesem Sinne zur Diskussion.

Die hier gegebene Auffassung des Zusammenhanges der chemischen Vorgänge im Muskel fassen wir noch in dem folgenden Schema zusammen.

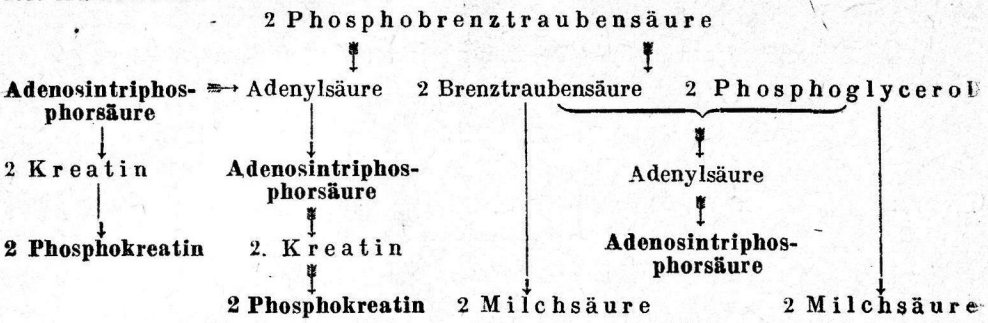
I. Inductionskette



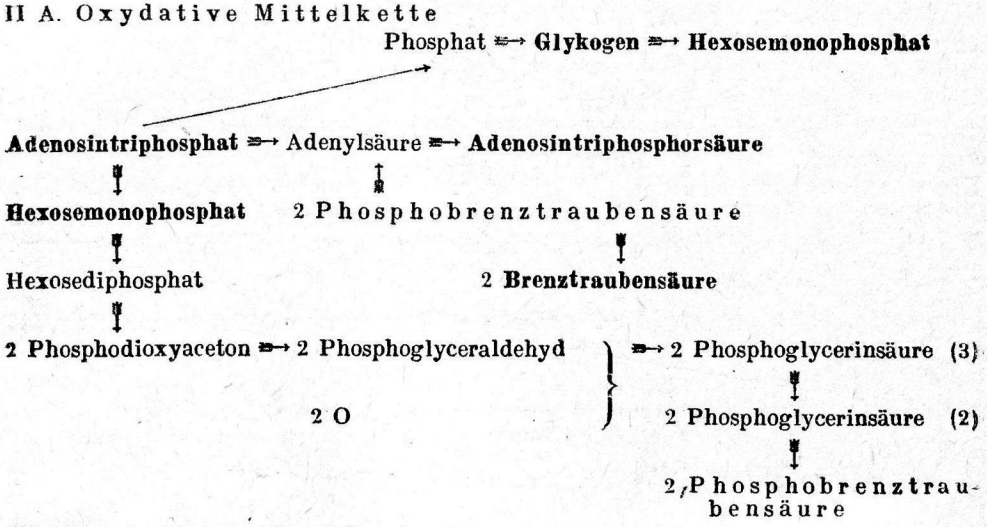
II. Mittelkette



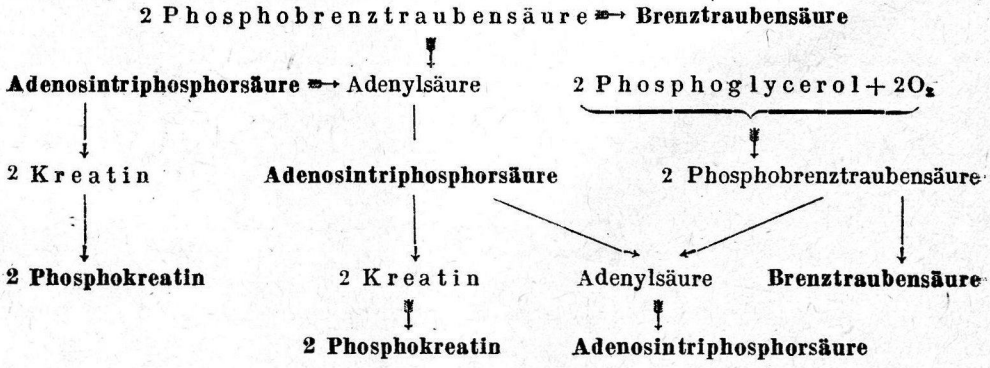
III. Abschluss



II A. Oxydative Mittelkette



IIIa Oxydativer Abschluss:



Seine ausführliche Diskussion kann an dieser Stelle nicht erfolgen: und nur folgendes sei zu seiner Deutung bemerkt. Man kann aus dieser Reaktionsfolge sinngemäss verschiedene Teile herausschneiden und ihre Endeffekte kann man mit bereits experimentell gefundenen identifizieren oder aber zu realisieren suchen. Dies geschieht entweder durch Beeinflussung der Wirkungsbedingungen der Enzyme, oder durch Veränderung der Konzentrationen der Reaktionsteilnehmer oder der Intermediärprodukte. Ein Beispiel für solche Betrachtungen ist oben gegeben worden, ein anderes sei die Synthese der Adenosintriphosphorsäure im Muskelextrakt aus Adenylsäure und Phosphoglycerinsäure durch Ostern und Baranowski (14), oder die Synthese des Phosphokreatins aus Kreatin und Phosphoglycerinsäure in Gegenwart

von Adenosintriphosphorsäure durch Meyerhof und Lohmann (20). Erstere ist die Summe von (G)+(I), die zweite—die Summe von (G)+(I)+(L).

Ein wesentlich neuer Punkt in der hier gegebenen Auffassung ist, dass die Rolle des Phosphokreatins und seiner Aufspaltung, die nach den Versuchen von Ostern, Baranowski und Reis (2) zuerst von Parnas und Ostern (3) als die Rolle eines Hilfssystems erkannt worden ist, in die Induktionsgruppe der Umsetzungen verlegt wird; es wird also nicht mehr angenommen, dass zu jedem Umsatz der ATP eine Rephosphorylierung durch Phosphokreatin gehört, sondern dass diese Reaktion zu den einleitenden Vorgängen gehört. Selbstverständlich wird nicht angenommen, dass die Vorgänge der Gruppen I, III und II geschlossen nacheinander erfolgen; es ist vielmehr selbstverständlich, dass sie sich bei der Muskelaktivität überlagern müssen; dies sei, um Missdeutungen nach Möglichkeit vorzubeugen, besonders bemerkt.

LITERATUR

1. Parnas und Ostern, Nature (London), *134*, 627, 1934; *134*, 1007, 1934.—2. Ostern, Baranowski und Reis, C. R. Soc. biol., *118*, 1414, 1935; Biochem. Z., *279*, 85, 1935.—3. Parnas und Ostern, Biochem. Z., *279*, 94, 1935.—4. Parnas, Klin. Wschr., *14*, 1017, 1935.—5. Parnas, Bull. Soc. chim. Biol., *XVIII*, 53, 1936; vorher gedruckt: Congrès de Chimie Biologique (Ve) Octobre, 1935.—6. Parnas, Ostern, Mann, Biochem. Z., *275*, 163, 1935.—7. Parnas, Sobczuk, Meybaum, C. R. Soc. Biol., *121*, 701, 1936.—8. Ostern, Guthke und Terszakowec, C. R. Soc. Biol., *121*, 1133, 1936.—9. Lohmann und Meyerhof.—10. Parnas, Sprawozdania Towarzystwa Naukowego we Lwowie, 16, 1936.—11. Meyerhof und Kiessling, Biochem. Z., *283*, 83, 1935.—12. O. Meyerhof, Annales de l'Institut Pasteur, *53*, 221, 1934.—13. Parnas, Ostern und Mann, Biochem. Z., *272*, 64, 1934; *275*, 74, 1934.—14. Ostern, Baranowski, Biochem. Z., *282*, 157, 1935.—15. Parnas und Baranowski, Sprawozdania Towarzystwa Naukowego we Lwowie, *15*, 216, 1935; C. R. Soc. Biol., *120*, 307, 1935.—16. C. Cori und G. T. Cori, Proc. Soc. Exper. Biol., July, 1936.—17. Dische.—18. Needham D. M. und Van Heyningen, Bioch. Z., *29*, 2049, 1935.—19. Meyerhof und Kiessling, Biochem. Z., *264*, 49, 1933.—20. Meyerhof und Lohmann, Naturwissenschaften, 337, 1935.—21. Lindhard, Ergebnisse d. Physiol., *33*, 482, 1932.

О МЕХАНИЗМЕ МЫШЕЧНОГО ГЛИКОГЕНОЛИЗА

J. K. Parnas

Aus dem Medizinisch-chemischen Institut
der Universität Lwow

Предложенная впервые в 1934 г. Parnas и Ostern (1) и разработанная затем трудами нашей лаборатории (2, 3, 4, 5) схема гликогенолиза, нуждалась еще в ряде пополнений. Сформулированное в первоначальной редакции превращение гликогена и аденозинотрифосфорной кислоты в гексозодифосфат и адениловую кислоту: гликоген+аденозинотрифосфорная кислота+H_2O=гексозодифосфат+адениловая кислота следовало рассматривать только как начальное и конечное звенья в цепи реакции, промежуточные члены которой надо еще было установить. Схема эта ничего не говорила об участии неорганического фосфата в процессе гликогенолиза: невыясненным оставался и механизм переноса фосфатов посредством пировиноградной кислоты на адениловую кислоту, механизм, который был описан Parnas, Ostern и Mann (6) и который позднее был разъяснен в работе B. Sobczuk и W. Meybaum (7) . Также неясной была и роль гексозомонофосфата, единственного имеющегося в свежей мышце фосфорного эстера, и лишь совсем недавно роль эта была освещена работой P. Ostern, I. Guthke и U. Terszakovec (8).

Первоначальная схема базировалась на Embden-Meyerhof'овской схеме гликолиза, в которой половина расщепляющегося гликогена остается

как-то висеть в воздухе, на что я уже указывал в своей работе 1935 года (4). В сентябре того же года мною была предложена новая схема гликогенолиза, как альтернатива основной Embden-Meyerhof'овской схемы (5, 10). Позднее она была развита Meyerhof и Kiessling (11) и подкреплена новыми опытами. Эта схема рассматривает процессы гликогенолиза как цепь из трех последовательных групп реакции: 1—индуцирующей группы, 2—главной цепи реакции и 3—заключительного этапа. Это сближало нашу схему с схемой, намеченной Meyerhof и Kiessling для алкогольного брожения.

Новая, более полная схема, которая дается в настоящей работе, объединяет [как и старая схема Parnas и Ostern (4, 5)] процессы собственно гликогенолиза с превращениями фосфокреатина и аденозинотрифосфорной кислоты (АТФ). Она учитывает те этапы собственно гликогенолиза, которые были установлены работами школы Embden и школы Meyerhof; открытую Lohmann и Lohmann и Meyerhof (9) коэнзимную функцию А. Т. Ф. кислоты как в деле расщепления гликогена, так и особенно в расщеплении фосфорноглицериновой кислоты; выясненные работами Meyerhof и Lohmann и Lohmann, взаимоотношения между распадом и ресинтезом фосфокреатина и АТФ; перенос фосфатных групп с фосфоглицериновой кислоты через фосфопировиноградную кислоту на адениловую кислоту, с образованием АТФ в мышце, и диаденозинпентафосфорной кислоты в сердце, что было открыто Parnas, Ostern и Mann (13) и изучено Ostern и Baranowski (14). Кроме всего этого, новая схема учитывает и следующие, недавно открытые факты.

I. 1) Из гликогена и неорганического фосфата под влиянием содержащегося в мышечном экстракте энзима образуется гексозомонофосфат [Parnas и Baranowski (15)]. Эта реакция протекает и при полном отсутствии АТФ; она ведет к образованию Embden'овского эстера [Ostern, Guthke и Terszakowec (8)] и тормозится флоридзином.

2) Из Embden'овского эстера и АТФ образуется гексозодифосфат или Harden-Young'овский эстер [Ostern, Guthke и Terszakowec (8)].

3) Из АТФ кислоты отщепляется неорганический фосфат, причем этот процесс происходит независимо от присутствия или отсутствия фосфатных акцепторов (креатина или Embden-эстера). Главный путь отщепления фосфатов в мышце ведет (по опытам над экстрактами) всегда через АТФ, которая распадается на ортофосфат и адениловую кислоту по уравнению, предложенному Lohmann:

$$\text{АТФ} + 2H_2O = \text{адениловая кислота} + 2H_3PO_4. \qquad \text{(A)}$$

Кроме того, отщепление ортофосфата происходит из фосфокреатина и из промежуточных продуктов гликогенолиза. Наряду с этим протекает и гораздо более медленный процесс образования фосфатов из гексозодифосфата с образованием Embden'овского эстера, процесс, который в сущности уже не относится к гликолизу.

К пунктам 1—3 надо еще заметить следующее. Образование Emden-эстера из гликогена и фосфата, несомненно, не есть элементарная реакция, а представляет цепь реакций. По новым исследованиям C. Cori и G. T. Cori (16) в отмытой мышечной кашице образуется при инкубации с фосфатами новый эстер, который, повидимому, представляет собой альдозу—1-монофосфат. Если действительно подтвердится, что Cori-эстер есть альдогексо-пиранозо-монофосфат, то процесс расщепления гликогена фосфатом—фосфолиз—окажется в значительной степени разъясненным.

При смешении с мышечным экстрактом Cori-эстер тотчас превращается в Embden-эстер: фосфатная группа переходит из положения 1 в положение 6 (Cori-Umlagerung). Особенно интересным является то, что образование Cori-эстера в отмытой мышечной кашице идет только в присутствии АТФ

или адениловой кислоты, тогда как образование Embden-эстера из гликогена и фосфата в мышечных экстрактах происходит и при полном отсутствии АТФ или адениловой кислоты. Возникает, следовательно, вопрос, представляет ли образование 6-моноэстера через 1-моноэстер (по Cori) в мышечной кашице и образование 6-моноэстера в экстрактах (по Parnas-Baranowski) один и тот же процесс или два процесса, идущих по различным путям?

Очень возможно, что и образование Harden-Young'овского эстера и Embden-эстера надо рассматривать как цепную реакцию, при которой происходит: 1) отщепление фосфата из АТФ с образованием аденозиндифосфорной кислоты и последующим переносом фосфатной группы из аденозиндифосфорной кислоты на монофосфат, или 2) перенос фосфата из АТФ на монофосфат, с последующим гидролитическим отщеплением фосфата от аденозиндифосфорной кислоты.

Суммарную реакцию этих процессов можно написать следующим образом:

гексозомонофосфат + АТФ + H_2O = гексозодифосфат + адениловая кислота + фосфат. (Б)

Образование монофосфата из неорганического фосфата и гликогена идет по реакции:

гликоген + фосфат = гексозомонофосфат. (В)

Реакция (Б), повидимому, независимая реакция, так как гексозомонофосфат содержится в свежей мышце. Но если подойти к ней с точки зрения превращений гликогена, то она может быть представлена как сумма (Б)+(В), и тогда мы имеем:

гликоген + АТФ + H_2O = гексозодифосфат + адениловая кислота. (Г)

Эта суммарная реакция отвечает первоначальной схеме Parnas и Ostern (I).

II. Наряду с двумя окислительно-восстановительными реакциями Embden-Meyerhof'овской схемы, из которых:

а) первая происходит между двумя молекулами фосфоглицеринальдегида и ведет к образованию глицерин-фосфорной кислоты и фосфоглицерина, и

б) вторая происходит между пировиноградной кислотой и фосфоглицерином и ведет к образованию молочной и фосфоглицериновой кислот,— мы знаем теперь еще третью реакцию, которая

в) идет между пировиноградной кислотой и триозомонофосфатом и ведет к молочной кислоте и, по всей вероятности, к фосфоглицериновой и фосфопировиноградной кислоте. Вероятность этой реакции показал сперва Dische (16), исследуя гликолиз в эритроцитах. Parnas (5) принял ее для мышечного гликогенолиза, а Meyerhof и Kiessling считают ее основным путем образования молочной кислоты.

Parnas, Sobczuk и Meybaum (7) показали, что в мышечной кашице и в мышечном экстракте из пировиноградной кислоты и гексозодифосфата образуется какой-то донатор фосфатов, который ресинтезирует аденозинотрифосфорную кислоту из продукта ее расщепления (адениловой кислоты) и предохраняет тем самым АТФ от дезаминирования.

Реакцию эту можно написать следующим образом:

гексозодифосфат = 2 фосфоглицерин-альдегида. (Д)

2 фосфоглицерин-альдегида + 2 пировиноградная кислота + $2H_2O$ = 2 фосфоглицериновая кислота + 2 молочная кислота. (Е)

2 фосфоглицериновая кислота = 2 фосфо-пировиноградная кислота + $2H_2O$. (Ж)

Сумма (Д)+(Е)+(Ж) дает:

гексозодифосфат+2 пировиноградная кислота=фосфо-пировиноградная кислота+2 молочная кислота. (З)

Переход адениловой кислоты через фосфо-пировиноградную кислоту в АТФ отвечает уравнению:

адениловая кислота+2 фосфо-пировиноградная кислота=аденозинотрифосфорная кислота+2 пировиноградная кислота, (И)

а сумма (З) и (И):

гексозодифосфат+адениловая кислота=аденозинотрифосфорная кислота+2 молочная кислота. (К)

Мы пришли к третьему уравнению первоначальной схемы Parnas и Ostern (1).

Суммированием реакции:

АТФ+2 креатин $\rightleftarrows$ адениловая кислота+2 фосфокреатин (Л)

с реакцией (К) получают уравнение (М):

гексозо-дифосфат+2 креатин=2 молочная кислота+2 фосфокреатин. (М)

Можно не останавливаться на том, что уравнение (Д) представляет собой суммарную реакцию цепи частных реакций, выясненных Meyerhof и Kiessling.

Точно так же и реакция (Ж); реакция (Е) только в том содержит элемент гипотетичности, что с несомненностью установленное расщепление гексозодифосфата в глицерин-альдегид-фосфорную кислоту рассматривается тут как промежуточная ступень в образовании фосфатного донатора, необходимого для ресинтеза АТФ из адениловой кислоты.

Обратный ресинтез АТФ из адениловой кислоты и системы глицерин-фосфорная кислота и пировиноградная кислота (системы, из которой по схеме Embden образуются фосфорно-глицериновая и молочная кислоты) доказан в еще неопубликованных опытах Sobczuk и Meybaum. Такое понимание отвечает и точке зрения, высказанной D. M. Needham и van Heyningen (17) относительно роли пировиноградной кислоты в переносе фосфатов. Любопытно, что в этом отношении β-фосфоглицерин намного активнее, чем α-фосфоглицерин, что противоречит данным Meyerhof и Kiessling (18), которые пишут, что окислительно-восстановительная реакция не идет между β-глицерином и пировиноградной кислотой.

Во всяком случае мы можем эту реакцию выразить уравнением:

2 фосфоглицерин+2 пировиноградная кислота+2 адениловая кислота=4 молочная кислота+2 аденозино-трифосфорная кислота, (Н)

а последующее образование фосфокреатина:

2 фосфоглицерин+2 пировиноградная кислота+4 креатин=4 молочная кислота+4 фосфокреатин. (О)

Весь приведенный здесь материал надо теперь упорядочить, привести в определенную схему. Нам вполне ясно, что эта схема еще далека от того, чтобы быть вполне законченной и полной, а также что она представляет отнюдь не единственный путь, по которому может итти гликогенолиз в мышце, не говоря уже о других тканях. Отдельные частные реакции, с которыми мы познакомились, установлены на мышечных экстрактах или мышечных кашицах, отмытых, как в случае Cori-эстера, или отравленных. В живой неповрежденной ткани гармоническое взаимодействие мышечных энзимов так сочетает и направляет все эти отдельные реакции, что из гликогена образуется, без накопления побочных продуктов, молочная кислота, а в оксибиотических условиях только угольная

кислота и вода. Эта гармоническая совместная работа нарушается экспериментальными условиями и то, что мы наблюдаем, есть суммарные реакции обрывков естественных цепей реакций, или, что реже, истинные отдельные реакции. Мы исходим из мысли, что ферментные реакции, которые мы наблюдаем на мышечных препаратах, участвуют как звенья в той цепи событий, которая в нормальных физиологических условиях приводит к физиологическим конечным продуктам, при экспериментальных же условиях, при сдвиге нормального соотношения скоростей отдельных реакций могут быть получены разные промежуточные продукты. Это есть основная предпосылка всякого исследования по межуточному тканевому химизму. Приходится, однако, это повторять, так как часто еще слышно мнение, что при «экспериментировании с мышцей» получают продукты, которые с функциональным обменом веществ живой ткани ничего общего не имеют (21).

Поэтому, если дело идет о попытке построить цельную картину физиологического сложного процесса на основании превращений, установленных в условиях нарушенных нормальных физиологических отношений, то нужно как все отдельные реакции, так и все суммарные реакции свести к картине, которая как в целом, так и в частностях должна соответствовать фактам, установленным на интактной мышце. Картина эта должна соответствовать следующим фактам.

1. Превращение гликогена в молочную кислоту есть единственное — не считая незначительного образования инозиновой кислоты и аммиака — превращение при анаэробной деятельности мышцы.

2. Образование молочной кислоты при анаэробной мышечной работе запаздывает по отношению к деятельности мышцы.

3. Расщепление фосфокреатина с освобождением креатина происходит в начале деятельности, ресинтез фосфокреатина — во время анаэробного или аэробного отдыха.

4. В начале деятельности, также и в случае отравления иод-ацетатом — распадается фосфокреатин, но не аденозино-трифосфорная кислота.

Этим положением отвечает предлагаемая нами схема:

1. Индуцирующая цепь. В качестве исходных веществ мы принимаем: гексозо-монофосфат, аденозино-трифосфорную кислоту, гликоген, фосфокреатин. К реакциям, сведенным в уравнении (Г), примыкает реакция Lohmann:

2 фосфокреатин + аденилювая кислота = 2 креатин + АТФ. (П)

Если реакцию Г) взять два раза, также как реакцию (П), то получаем:

2 гликоген + 4 фосфокреатин + $2H_2O$ = гексозодифосфат + 4 креатин. (Р)

Если затем пойдет расщепление гексозодифосфата по схеме Embden-Meyerhof, то к стадии, когда превращения дошли до образования фосфопировиноградной кислоты, можно написать:

2 гликоген + 4 фосфокреатин + $2H_2O$ = 4 креатин + 2 фосфоглицерин + 2 фосфопировиноградная кислота. (С)

Этот момент мы рассматриваем как конечный пункт индуцирующей цепи: исчезли гликоген и фосфокреатин, накопились креатин, фосфоглицерин и фосфо-пировиноградная кислоты; гексозомонофосфат и АТФ вступили в реакцию и снова восстановлены. Молочная кислота еще не возникла. За событиями индуцирующей цепи могут последовать или заключительные процессы (3), или средняя цепь (2).

2. Средняя цепь реакций. Когда процессы индуцирующей фазы достигли уже стадии, выражаемой уравнением (С) и когда разыгрываются дальнейшие превращения гексозо-монофосфата, АТФ и гликогена, согласно уравнениям (Б), (В) и (Г), то возникающая адениловая

кислота фосфорилируется теперь уже не фосфокреатином, а образующейся по реакции (С) фосфо-пировиноградной кислотой, при этом возникают пировиноградная кислота и АТФ. По реакции Parnas, Ostern и Mann имеем:

2 фосфо-пировиноградная кислота + адениловая кислота = 2 пировиноградная кислота + АТФ. (Т)

Если теперь реакции пойдут по пути, выражаемому уравнением (З), то сумма (Е) + (З) + (И) даст снова уравнение гликогенолиза (У). Единственный итог всей цепи реакций—это превращение гликогена в молочную кислоту. Исходные продукты—гексозомонофосфат, гликоген, АТФ и фосфо-пировиноградная кислота—содержатся в тех же молекулярных количествах, что и в начале цепи реакций, которая, следовательно, может протекать до тех пор, пока еще не израсходован гликоген, пока ее не затормозили изменившиеся условия реакций и поскольку ее не оборвет могущее начаться дезаминирование адениловой кислоты:

адениловая кислота + H_2O = инозиновая кислота + NH_2. (Ф)

Помехой в протекании реакций выступает необратимое при анаэробных условиях образование аммиака, ведущее к потере АТФ. Если, например, вследствие отравления иодацетатом, прекращено образование фосфатного донатора для ресинтеза АТФ, то весь обмен складывается из реакций (А), (Б) и (В) или resp. (А) и (Г) и последующих реакций (Л) и (Ф) с конечным эффектом (2 Г + Л + Ф):

2 гликоген + АТФ + 2 фосфокреатин + $2H_2O$ = 2 гексозодифосфат + инозиновая кислота + NH_3 + 2 креатин или как сумма Г + А + В + Ф + Л. (Х)

3 гликоген + 2 фосфокреатин + АТФ + $4H_2O$ = гексозодифосфат + 2 гексозомонофосфат + инозиновая кислота + аммиак + 2 креатин. (Ц)

Химические превращения, находимые фактически в мышцах при иодацетатном окоченении, отвечают протеканию тех реакций, которые выражаются уравнениями (Х) и (Ц). Последнее относится в полной мере и к начальной, и к конечной цепи реакций.

Из сказанного ясно, что конечный результат всех трех сменяющих одна другую реакционных цепей состоит только в распаде гликогена на молочную кислоту и воду и что все прочие участвовавшие в реакции вещества подвергаются обратному ресинтезу.

3. Заключительные процессы устраняют то нарушение, которое вызвано индуцирующей цепью. Суммирование реакций (Л) и (И) дает:

2 фосфо-пировиноградная кислота + 2 креатин = 2 фосфокреатин + 2 пировиноградная кислота. (Ч)

Если реакция (Л) повторяется и за ней идет реакция (Н), то в сумме получаем реакцию (О): этим препятствие к дальнейшему течению процесса устранено, а сумма из (С + Ч + О) дает:

2 гликоген + 2 H_2O = 4 молочная кислота, (У)

т. е. реакцию гликогенолиза. Исходное содержание гексозомонофосфата, фосфокреатина, аденозинотрифосфорной кислоты восстановлено. Единственный конечный эффект—это превращение гликогена в молочную кислоту.

Три описанные цепи реакций были названы: 1) индуцирующей цепью, 2) средней цепью и 3) заключительной цепью, так как первая цепь есть необходимое условие для протекания как второй, так и третьей цепи; и так как средняя цепь может протекать, не устраняя проторенности (Bahnung), созданной первой цепью; и так как заключительная цепь восстанавливает те изменения, которые создаются в результате средней цепи и которые, в зависимости от размеров этих изменений, могут означать

или Bahnung, или утомление. Из соотношения количеств креатина и молочной кислоты, возникающих при анаэробном утомлении, не трудно рассчитать, что происходящие при этом превращения состоят из цепей индуцирующей и заключительной и что средняя цепь не должна принимать в этом большого участия. В чем же значение такой последовательности реакций?

Может быть, такой ход процесса получает существенное значение при нормальной оксибиотической деятельности мышцы, и промежуточные продукты этих реакций непосредственно подвергаются окислению. Может быть, эти окисления начинаются уже на уровне реакции (Ж) и из фосфоглицерин-альдегида образуется фосфо-пировиноградная кислота по реакции:

$$2\ \text{фосфоглицерин-альдегид} + O_2 = 2\ \text{фосфо-пировиноградная кислота} + 2H_2O. \quad (Ш)$$

Из реакций (Д) и (Ш) при суммировании получается:

$$\text{гексодифосфат} + O_2 = 2\ \text{фосфо-пировиноградная кислота} + 2H_2O. \quad (Щ)$$

В таком случае мы имели бы как сумму реакций (Г)+(Д)+(Ш)+(И) следующую суммарную реакцию:

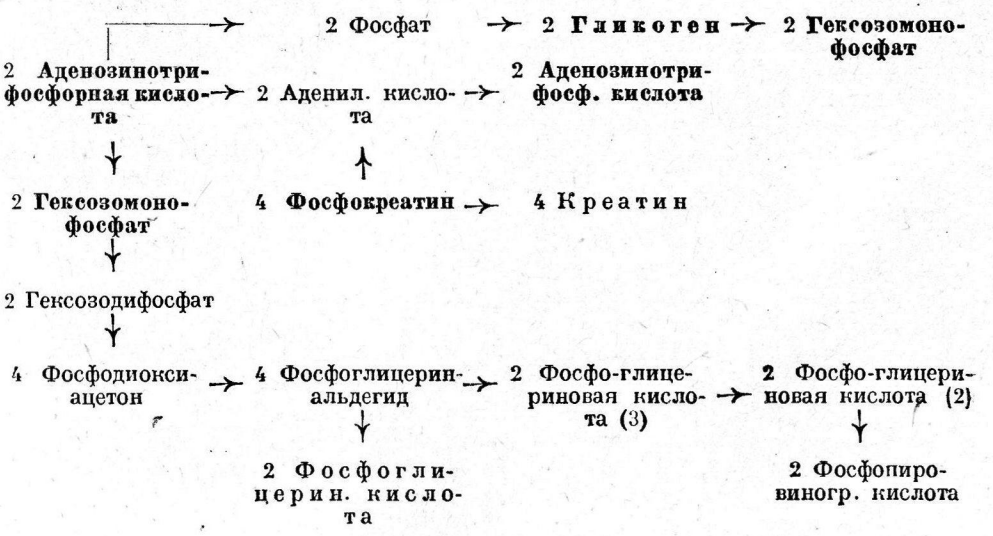
$$\text{гликоген} + O_2 = 2\ \text{пировиноградная кислота} + 2H_2O. \quad (Э)$$

Здесь затрагивается очень важный вопрос—должна ли при окислительной деятельности мышцы in situ обязательно возникать молочная кислота. По уравнению (Э) пировиноградная кислота могла бы образоваться и не по пути через молочную кислоту и, смотря по условиям, окислительным или анаэробным — могли бы работать 2 механизма, викарно друг друга заменяющие: или механизм по реакции (З), или по уравнению (Щ).

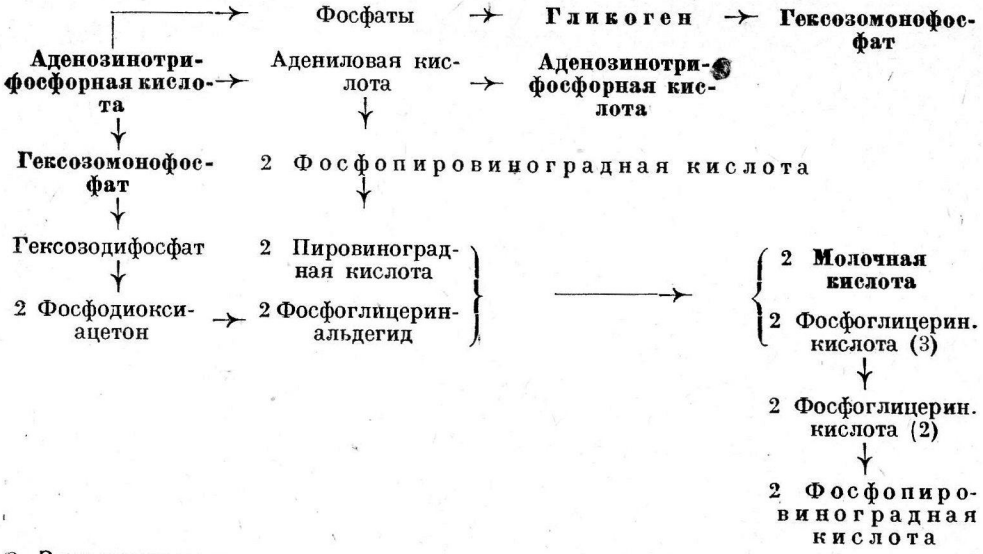
Эти соображения высказываются тут только как предположения, и стоящие в нашей таблице схемы 2 А и 3 А помещены нами лишь в дискуссионном порядке.

Развиваемое нами понимание всего хода химических процессов в мышце сведено в приводимой ниже схеме.

1. Индуцирующая цепь



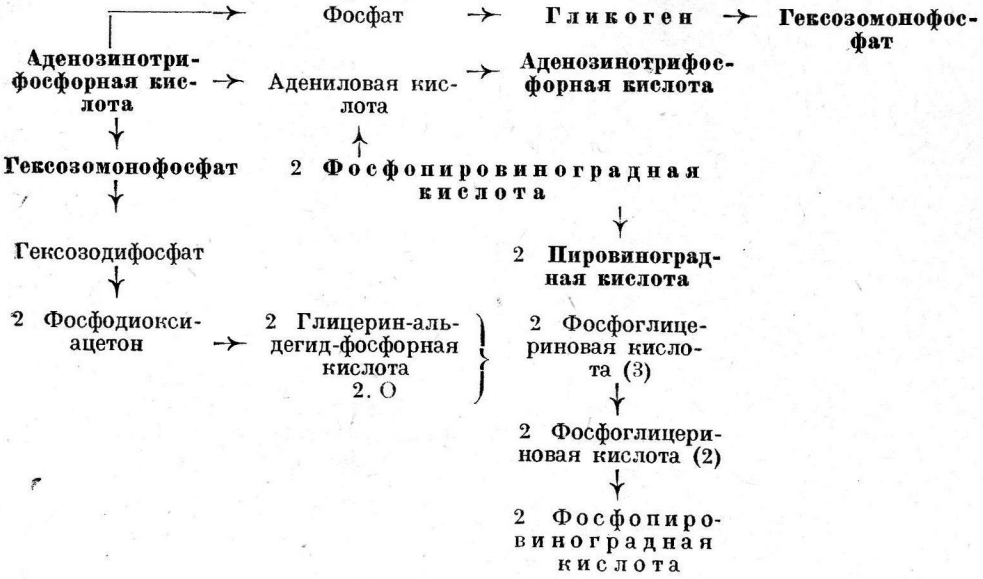
2. Средняя цепь



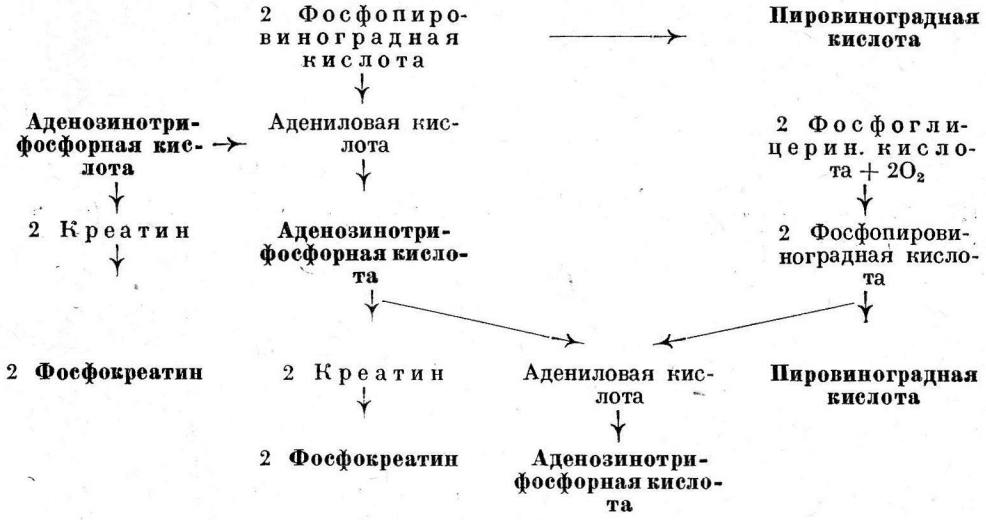
3. Заключительная цепь



2 А. Окислительная средняя цепь



3 А. Окислительная заключительная цепь



Нам хотелось бы сделать к этой схеме еще следующие замечания. Из всей этой длинной цепи реакций можно выкраивать определенные части и конечные эффекты этих частей идентифицировать с экспериментально полученными данными. Экспериментальные пути тут разные: и воздействия на условия деятельности ферментов, и изменения концентрации реагирующих веществ или промежуточных продуктов. Кроме примеров, уже приведенных, можно указать на синтез АТФ в мышечном экстракте из адениловой кислоты и фосфо-глицериновой кислоты [Ostern и Baranowski (14)], или синтез фосфокреатина из креатина и фосфо-глицериновой кислоты в присутствии АТФ, осуществленный Meyerhov и Lehmann (19). Первый синтез есть сумма (Ж)+(И), второй—сумма (Ж)+(И)+(Л).

Существенным новым пунктом в нашей схеме выступает роль фосфокреатина и его расщепления, которая прежде рассматривалась [Parnas и Ostern (3)] как роль вспомогательной системы, а теперь переносится в индуцирующую группу, т. е. признается, что реакция эта принадлежит к первоначальным вступительным процессам.

Само собой понятно, не следует думать, что процессы 1, 3 и 2 групп последовательно сменяют друг друга; наоборот, надо представлять себе дело таким образом, что при мышечной деятельности все эти реакции накладываются друг на друга. Мы подчеркиваем это, дабы избежать возможности неправильного толкования.

ВЗГЛЯД АКАД. И. П. ПАВЛОВА НА МЕХАНИЗМ ПРОИСХОЖДЕНИЯ ВЗРЫВЧАТОСТИ И УЛЬТРАПАРАДОКСАЛЬНОЙ ФАЗЫ НА ОСНОВЕ ПОСЛЕДНИХ ФАКТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

М. К. Петрова

Из физиологического отдела им. акад. И. П. Павлова Ленинградского филиала ВИЭМ

Поступила в редакцию 23.X.1936.

Среди кастратов у нас имелась собака Мампус, которую долго не знали, к какому типу нервной системы отнести. Рефлексы у нее образовывались скоро и достигали довольно значительной величины. Имелась также полная зависимость эффекта от силы раздражителей, особенно в начале работы с ней. Очень скоро, однако, у нее выступили особенности, выделившие ее из ряда всех других собак, имевшихся в лаборатории акад. И. П. Павлова, и указывавшие на слабость ее нервной системы.

Почти с самого начала работы у Мампуса проявился извращенный ход условного слюноотделения. За время изолированного действия условных раздражителей секреция слюны не нарастала к концу периода раздражения, как это наблюдается у большинства собак, а наоборот, большею частью в первые секунды раздражения условный эффект был больший, чем к концу раздражения, когда секреция слюны резко падала. Хотя рефлексы на все семь раздражителей, применявшихся у этой собаки, выработались очень скоро, достигали большой величины и соответствовали по своей величине силе условных раздражителей, рефлекс на восьмой раздражитель—метроном (100 ударов в 1 мин.)—явился исключением. Он образовался значительно медленнее других, отличался меньшей величиной и при повторном применении в начале одного и того же опыта вызывал у собаки одышку. К этому метроному была выработана диференцировка (200 ударов в 1 мин.). Через короткий срок можно было по временам подметить появление так называемой ультрапарадоксальной фазы. В дальнейшем, когда мы положительный метроном применяли на фоне последовательного торможения, обусловленного действием других раздражителей, как, например, слабого света, сверхсильной трещотки и, особенно, отставленного на 3 мин. раздражителя—булькания воды при прохождении через нее воздуха (запаздывающий рефлекс на которое мы не могли выработать в течение полугода),—имела место постоянная «ошибка» (т. е. столкновение раздражительного и тормозного процессов), от чего положительное действие метронома как условного раздражителя еще более ослабело. Это выразилось в том, что положительный метроном, всегда подкрепляемый едой, потерял положительное действие; в это же время тормозной метроном, никогда не сопровождавшийся едой, приобрел положительное действие—так называемая ультрапарадоксальная фаза.

На Мампусе впервые за все время работ по условным рефлексам мы могли наблюдать эту ультрапарадоксальную фазу как постоянное явление в течение 7 лет. В то время как положительный метроном, применявшийся

у него в середине опыта, давал почти всегда нуль, тормозной, который два раза повторялся в системе опыта (в начале опыта и в конце его), был положительным, особенно во второй раз, т. е. когда он следовал через некоторый интервал после положительного метронома (табл. 1 и 2).

Таблица 1

Мампус. Опыт 5. IV. 1931 — Начало опыта в 2 часа

Интервал между раздражителями (в минутах)	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах		Период запаздывания условного слюнного рефлекса (в секундах)	Величина условного слюнного рефлекса в каплях		Условная двигательная реакция	Поведение в интервалах и примечание
		изолированно	совместно с безусловным раздражителем		всего	за каждые 15 сек.		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Погремушка . .	30	30	Сразу	40	23 ; 17	При втором тормозн. метрономе стремительно, с воем, стоном, лаем вскочил	Опыт после 4 дней отдыха
5	Колокольчик . .	30	30	»	39	25 ; 1		
5	Метроном 200— .	30	—	—	0	—		
5	Трещотка . . .	30	30	3	27	17 ; 10		
5	Кастаньеты . . .	30	30	1	49	29 ; 20		
5	Метроном 100+ .	30	30	—	0	—	Резкая пищевая двигательная реакция	
5	Шум	30	30	2	24	12 ; 12		
5	Свет 25 свечей .	30	30	10	13	5 ; 8	То же в еще более резкой степени наблюдалось при булькании. При остальных раздражителях только вскакивает	
5	Метроном 200— .	30	—	5	24	13 ; 11		
5	Булькание . . .	30	30	Сразу	45	32 ; 13		

Примечание. Сильные раздражители: погремушка, колокольчик, кастаньеты, метроном и булькание.
Сверхсильные: трещотка.
Слабые: шум и свет (свет самый слабый)

Изучая механизм этой постоянно существовавшей у Мампуса ультрапарадоксальной фазы, мы в то же время всячески с ней боролись, стараясь ее устранить; мы применяли бром (один и в комбинации с отдыхом), но существенного эффекта от этого не получили. Однако бром в комбинации с кофеином оказал весьма резкое действие. Упорно существовавшая ультрапарадоксальная фаза исчезла совсем, однако только на время применения данной лекарственной комбинации и на некоторое весьма короткое время после прекращения применения ее, а затем она вновь выступила.

При применении последнего раздражителя в системе—булькания, который следовал после второго применения тормозного раздражителя, можно было видеть, что в первые секунды слюнной рефлекс был чрезвычайно большой; далее он резко обрывался, иногда прекращаясь совсем; при этом собака еду при подаче не брала.

Это явление мы обозначили как «взрывчатость» раздражительного процесса, считая ее своеобразным проявлением раздражительной слабости. Эта особенность процесса возбуждения выступала также и на двигательной реакции: собака, до того спокойно сидевшая на станке, при раздражении булькáнием вдруг стремительно вскакивала, высоко закинув голову, яростно облизываясь, давала в начале действия раздражителя огромный слюноотделительный эффект, причем, мечась по станку с жесточайшей одышкой, выла, а иногда и громко лаяла; при подаче еды собака ее не брала.

Таблица 2

Мампус. 23.XII. 1931 Начало опыта в 2 часа

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Погремушка . .	30	30	1	35	20 ; 15	Очень бурная пищевая двигательная реакция при втором тормозном метрономе и булькании	Без предшествовавшего отдыха
5	Колокольчик . .	30	30	1	35	19 ; 16		
5	Метроном 200 — .	30	—	5	3	3 ; 0		
5	Трещотка	30	30	5	16	8 ; 8		
5	Кастаньеты . . .	30	30	2	32	17 ; 15	С жесточайшей одышкой метался по станку, лаял, протягивал лапы экспериментатору	
5	Метроном 100 + .	30	30	—	0	—		
5	Шум	30	30	25	1	0 ; 1		
5	Свет 25 свечей . .	30	30	30	1	0 ; 1	Вскочил еще и при кастаньетах, но без обычной бурной пищевой реакции	При булькании еды не взял
5	Метроном 200— .	30	—	1	20	13 ; 7		
5	Булькание . . .	30	30	Сразу	32	28 ; 4		

Таким образом, на этой собаке мы столкнулись с резким проявлением взрывчатости, этого своеобразного проявления раздражительной слабости. Чрезмерно сильное возбуждение длилось обычно только первые 10—15 сек.; затем оно сменялось глубоким торможением вплоть до отказа от еды, от которой собака до того вообще не имела обыкновения отказываться. Перед И. П. Павловым стал вопрос о том, что это явление значит, как его понять, в какой момент эта взрывчатость на булькание произошла, какая связь между этим явлением и всеми особенностями, наблюдавшимися у этой собаки. После того как появилась эта чрезвычайная взрывчатость специально на булькание, стоявшее в системе после второго тормозного метронома, вызывавшего ультрапарадоксальный эффект, это явление постепенно распространилось также и на эффект действия других раздражителей. С течением времени такими же взрывами возбуждения стали сопровождаться и все другие раздражители, применявшиеся в системе опыта, а затем взрывчатость стала проявляться и в промежутках между применяемыми раздражителями. Собака, ранее спокойно сидевшая в интервалах, поминутно то садилась, то ни с того, ни с сего стремительно вскакивала. В целях устранения этого явления нами были применены некоторые мероприятия, и когда мы к брому с кофеином присоединили еще двухдневный регулярный отдых перед каждым опытом, да еще к этому прибавили новое благоприятное обстоятельство, способствующее восстановлению ослабленного метрономного пункта, то не только исчезла ультрапарадоксальная фаза, но и взрывчатость, и притом на более продолжительное время. Собака совершенно успокоилась, рефлексы снова достигли достаточной величины, тип секреции слюны стал нормальным.

Опыты ставились таким образом, что каждый раз положительный метроном применялся коротко отставленным (изолированно лишь 5 сек.),

а не длительно, как раньше и как применялись все остальные раздражители (т. е. отставленными на 30 сек.). После 3—4 применений положительный метроном изредка отставлялся на 30 сек. для испытания силы раздражительного процесса тех нервных первых клеток, к которым он «адресовался». Благодаря соединенному действию всех перечисленных благоприятных моментов удалось получить при раздражении положительным метрономом слюнный рефлекс порядочной величины; правда, он был меньше, чем рефлексы на другие сильные, но больше, чем на слабые условные раздражители (табл. 3).

Таблица 3

Мампус. Опыт 19. VI. 1935. Начало опыта в 2 ч. 5 м.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Погремушка . .	30	30	5	27	10 ; 17	Никаких проявлений взрывчатости	С 29. V получает NaBr. 0,6 + Coffeini puri 0,0001 в молоке за 40 мин. или за 1 час до опыта
5	Колокольчик . .	30	30	6	17	5 ; 12		
5	Метроном 200 — .	30	30	—	0	—		
5	Трещотка	30	30	5	12	5 ; 7		
5	Кастаньеты . . .	30	30	3	30	9 ; 11	Еду берет при всех раздражителях	
5	Метроном 100 —+	30	30	3	8	4 ; 4		
5	Шум	30	30	5	13	5 ; 7		
5	Свет 25 свечей . .	30	30	16	6	0 ; 6		
5	Метроном 200 — .	30	30	—	0	—	При булькании спокойно встал	
5	Булькание . . .	30	30	7	16	5 ; 10		

Казалось, этими приемами мы восстановили у собаки ослабленные нервные клетки в метрономном районе, излечив больной пункт и уничтожив особую взрывчатость процесса возбуждения. Но и эти комбинированные мероприятия явились только паллиативом, так как спустя некоторое время по отмене этих факторов все возвращалось к старым отношениям: вновь проявлялась взрывчатость в сопровождении ультрапарадоксальной фазы.

На основании всех опытов можно было сказать, что перед нами была, несомненно, слабая собака, отличавшаяся слабостью раздражительного процесса, которая проявилась у нее уже в первых опытах самостоятельно, даже без какого-либо исключительного воздействия с нашей стороны. За слабость ее раздражительного процесса говорило также и то обстоятельство, что для временного уничтожения существовавших у нее взрывчатости и ультрапарадоксальной фазы потребовалось очень много благоприятных моментов.

В дальнейшем было решено выбрать другой путь попытки восстановления работоспособности ослабленного положительного метрономного пункта.

Вся система раздражителей была отменена. Применялась только метрономная пара: метроном положительный и метроном тормозной, которые чередовались между собой (мы рассчитывали на положительное действие взаимной индукции). Кроме того, положительный метроном применяли очень коротко отставленным с целью подвергнуть ослабленные метрономные клетки (относящиеся к положительному метроному) восстанавливающему действию отрицательной индукции с пищевого центра. Тормозной же метроном, как обычно, применялся 30 сек.

Вначале все шло хорошо. Собака была совершенно спокойна. Положительный раздражитель, отставленный на 5 сек., не давал никакой слюнной реакции; то же можно было сказать и о тормозном, отставленном на 30 сек. раздражителе,—ультрапарадоксальная фаза отсутствовала. Во второй раз при такой постановке опыта, в конце его был испробован положительный метроном (отставленным на 30 сек.), и уже тогда получился

хотя ничтожный, правда, но все-таки положительный эффект: 1 капля. При этом собака оставалась попрежнему, как и накануне, совершенно спокойной. То же наблюдалось и на третий день (табл. 4, 5 и 6).

Таблица 4

Мампус. Опыт 4.I. 1936 Начало опыта в 2 ч. 10 м.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Метроном 100 + .	5	30	—	0	—	Совершенно спокоен	При обоих метрономах поведение одинаковое
5	» 200 — .	30	—	2	1	—	Еду берет сразу	
5	» 100 + .	5	30	—	0	—		
5	» 200 — .	30	—	—	0	—		
5	» 100 + .	5	30	—	0	—		
5	» 200 — .	30	—	—	0	—		
5	» 100 + .	30	30	—	—	—		

Таблица 5

Мампус. Опыт 6. I. 1936 Начало опыта в 2 часа

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Метроном 100 + .	5	30	—	0	—	При положительном метрономе сидит спокойно, при тормозном протягивает лапу экспериментатору	При втором тормозном метрономе встал.
5	» 200 — .	30	—	—	0	—		
5	» 100 + .	5	30	—	0	—		
5	» 200 — .	30	—	—	0	—		
5	» 100 + .	5	30	—	0	—		
5	» 200 — .	30	—	—	0	—		
5	» 100 + .	30	30	5	1	1 ; 0		Еду берет сразу

Таблица 6

Мампус. Опыт 7. I. 1936 Начало опыта в 2 часа

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Метроном 100 + .	5	30	—	0	—	То же, что и в предыдущем опыте	Бодр и спокоен
5	» 200 — .	30	—	—	0	—		
5	» 100 + .	5	30	—	0	—		
5	» 200 — .	30	—	—	0	—	Встал при втором тормозном метрономе. Еду берет сразу	
5	» 100 + .	5	30	—	0	—		
5	» 200 — .	30	—	—	0	—		
5	» 100 + .	5	30	—	0	—		

Но спустя три дня после этого, в опыте от 11.I. 1936, мы видим, что картина резко изменилась. Тормозные раздражители стали действовать и давать положительный эффект, который с повторением все возрастал, и собака пришла в сильнейшее возбуждение. При каждом раздражении тормозным метрономом выступала очень бурная слюнная и двигательная реакция. Собака стремительно вскакивала, моментально же у нее появлялась жесточайшая одышка, и она с воем, стоном и лаем металась по станку, протягивая экспериментатору то одну, то другую лапу. Таким образом, при применении тормозного раздражителя мы теперь наблюдали ту же самую бурную пищевую и двигательную реакцию, которая имелась у этой собаки при раздражении бульканием (табл. 7).

Таблица 7

Мампус. Опыт 4. I. 1936

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Метроном 100 + .	5	30	—	0	—	При положительном метрономе еду берет сразу, остается спокойной; при тормозном вскакивает стремительно, с воем, стоном и жестокой одышкой мечется по станку, протягивая лапы экспериментатору	Ход секреции слюны трудно было наблюдать из-за бурной реакции, сопровождавшей раздражение тормозным метрономом
5	» 200 — .	30	—	—	5	—		
5	» 100 + .	5	30	—	0	—		
5	» 200 — .	30	—	—	7	—		
5	» 100 + .	5	30	—	0	—		
5	» 200 — .	30	—	—	13	—		
5	» 100 + .	5	30	—	0	—		
5	» 200 — .	30	—	—	16	—		
5	» 100 + .	5	30	—	0	—		

На основании этого последнего опыта и следующих за ним других стоявший перед И. П. Павловым вопрос относительно причин и механизма происхождения и распространения того явления, которое мы обозначили как взрывчатость, и относительно ультрапарадоксальной фазы у этой собаки стал постепенно разрешаться. В первую очередь было обращено внимание на тот несомненный факт, что у этой собаки те группы клеток мозговой коры, на которые действует положительный раздражитель—метроном 100 ударов в 1 мин.,—являются крайне ослабленными; слабость этих нервных элементов и неспособность их к проявлению сильного раздражительного процесса выступала отчетливо. Вместе с тем утрированный взаимноиндукционный процесс в том виде, как он имел место в опытах с чередованием положительного и тормозного метрономов, неизбежно должен был вызвать в этих слабых и неприспособленных нервных элементах усиленную деятельность, т. е. перенапрягать их, что находит свое проявление в извращении хода слюноотделения, в явлениях раздражительной слабости, в крайних степенях ее, выражающихся взрывчатостью. Правильность этого объяснения нашла подтверждение в следующих опытах: когда вслед за упомянутыми опытами был произведен ряд опытов, в которых применялся только один положительный метроном и именно коротко отставленный (5—2 сек.), а тормозной метроном был исключен, следовательно, и возможность вмешательства взаимноиндукционных отношений, собака сразу же успокоилась; когда в конце каждого такого опыта положительный метроном отставлялся один раз на 30 сек., он всегда давал эффект, правда, небольшой (всего от одной до шести капель), и собака оставалась спокойной (табл. 8, 9 и 10).

Таблица 8

Мампус. Опыт 13. I. 1936 Начало опыта в 2 часа

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Метроном 100 + .	5	30	—	0	—	Никаких проявлений взрывчатости. Пищевая двигательная реакция обычная; еду берет сразу	На станок самостоятельно не взошел, как обычно; пришлось посадить. Спокоен. Ни малейшей одышки
5	» 100 + .	5	30	—	0	—		
5	» 100 + .	5	30	—	0	—		
5	» 100 + .	5	30	—	0	—		
5	» 100 + .	5	30	—	0	—		
5	» 100 + .	30	30	17	3	0—3		

Из этих опытных данных И. П. Павлов имел основание вывести заключение, что всякий раз, когда имеется далеко идущее перенапряжение

Таблица 9

Мампус. Опыт 18. I. 1936 Начало опыта в 1 ч. 55 м.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Метроном 100 +	5	30	—	0	—	Сидел весь опыт спокойно, только перед десятым применением раздражителя встал. Еду брал все время сразу	Ни малейшей одышки, а также проявлений взрывчатости не наблюдалось
5	» 100 +	5	30	—	0	—		
5	» 100 +	5	30	—	0	—		
5	» 100 +	5	30	—	0	—		
5	» 100 +	5	30	—	0	—		
5	» 100 +	5	30	—	0	—		
5	» 100 +	5	30	—	0	—		
5	» 100 +	5	30	—	0	—		
5	» 100 +	30	30	10	6	1—5		

Таблица 10

Мампус. Опыт 1. II. 1936 Начало опыта 2 часа

1	2	3	4	5	6	7	8
5	Метроном 100 + ...	5	30	—	0	—	Спокоен. Еду берет сразу
5	» 100 + ...	5	30	—	0	—	
5	» 100 + ...	5	30	—	0	—	
5	» 100 + ...	5	30	—	0	—	
5	» 100 + ...	5	30	—	0	—	
5	» 100 + ...	5	30	—	0	—	
5	» 100 + ...	30	30	25	3	1—3	

раздражительного процесса, происходит явление раздражительной слабости.

На основании кратко изложенного фактического материала взгляд И. П. Павлова на механизм ультрапарадоксальной фазы подвергается весьма существенным изменениям. Как известно, принятым было представление, что при наличии у собаки положительного условного рефлекса (например, в нашем случае метроном 100 ударов в 1 мин.), всегда подкрепляемого едой и диференцировкой (в нашем случае—метроном 200 ударов в 1 мин.), в «метрономном пункте» коры больших полушарий головного мозга происходит известное пространственное разграничение; в одной половине этого пункта (соответствующего положительному раздражителю) упрочняется процесс возбуждения, а в другой половине (соответствующей отрицательному раздражителю)—процесс торможения. Далее, мы, как правило, точно разграничивали процесс возбуждения, который вызывается применением положительного раздражителя, и возникающую при специальных условиях так называемую положительную индукцию.

Такое объяснение до известной степени удовлетворяло И. П. Павлова по той причине, что целый ряд фактов хорошо согласовывался с этим представлением. Однако только что разобранные опыты на Мампусе дали, по мнению И. П. Павлова, известные указания на необходимость пересмотра вопроса; в соответствии с этим были выдвинуты два предположения: 1) что достаточных оснований для пространственного разделения процессов возбуждения и торможения не имеется, что можно считать их существующими в одном и том же корковом пункте; 2) что тот процесс возбуждения, который имеет место при действии положительного раздражителя, а также и в результате положительной индукции, по существу является одним и тем же процессом, что различие между тем и другим

проявлением процесса возбуждения является результатом патологического изменения этого процесса, напрягаемого специальными условиями опыта в результате постоянного вызывания индукционных отношений; исключение последних устраняет как явления взрывчатости, так и ультрапарадоксальную фазу.

DIE ANSCHAUUNGEN VON I. P. PAWLOW ÜBER DIE ENTSTEHUNGSWEISE DER «EXPLOSIVITÄT» UND DER ULTRA-PARADOXALEN PHASE IM LICHTE DER NEUESTEN EXPERIMENTELLEN BEFUNDE

M. K. Petrowa

Aus der Physiologischen I. P. Pawlow Abteilung der Leningrader Filiale des Instituts für experimentelle Medizin

Die Ergebnisse von Versuchen an dem kastrierten Hund «Mampus» haben I. P. Pawlow zu der Aufstellung folgender Vermutungen veranlasst.

1. Es liegen keine hinreichenden Voraussetzungen vor, die Prozesse der Erregung und Hemmung räumlich zu trennen; es kann angenommen werden, dass sie in ein und demselben Punkt der Grosshirnrinde ko-existieren.

2. Der bei der Einwirkung positiver Reize stattfindende Erregungsprozess ist mit dem infolge positiver Induktion auftretenden wesensgleich, und der Unterschied zwischen dieser und jener Äusserung des Erregungsvorgangs ist eine Folge der pathologischen Entstellung, die der Prozess unter den speziellen Versuchsbedingungen durch die dauernde Überspannung beim Hervorrufen der Induktionsbeziehungen erfährt. Ausschaltung der letzteren bringt sowohl das Phänomen der «Explosivität», wie die ultraparadoxale Phase zum Verschwinden.

LA MÉTHODE DES RÉACTIONS CONDITIONNÉES POUR L'ÉTUDE DES PROBLÈMES DE LA MÉMOIRE

Henri Piéron

La féconde méthode introduite par I. P. Pavlov, le grand maître regretté du monde entier, est loin d'avoir épuisé toutes ses possibilités de rendement, malgré l'immense moisson déjà obtenue.

Permettant d'aborder, avec la rigueur des méthodes physiologiques, les grands problèmes de la psychologie en s'adressant à tout l'ensemble des êtres vivants, elle est encore en mesure d'apporter, dans cette direction, des données de haute valeur.

Spearman, dans son beau livre «The Abilities of Man» a déjà signalé que, pour l'analyse factorielle des processus mentaux, les corrélations qui pourront être obtenues au moyen des réflexes conditionnés entre des capacités de réussite fonctionnelle, telles que des discriminations perceptives, pour toute une série d'individualités canines, apporteront des éléments statistiques d'une haute importance.

Je voudrais rappeler, pour ma part, les premières données que j'ai pu recueillir en utilisant des réactions conditionnées lorsque j'ai abordé les problèmes de la mémoire, et indiquer la voie ouverte, pour de nouvelles recherches, plus étendues et plus complètes, dans cette direction.

Un certain nombre de Mollusques Gastéropodes présentent une réaction «skioptique», un mouvement de retrait à une obscuration brusque, réaction comparable au réflexe de clignement de l'oeil à une approche subite.

La répétition de l'excitation réflexogène, quand elle n'est pas suivie d'une atteinte nocive, quand elle n'est pas «confirmée», ne tarde pas à entraîner une inhibition passagère de la réaction. Un certain temps de repos fait reparaître cette dernière lorsque s'est évanoui l'effet de l'inhibition conditionnée. Mais, si le temps n'est pas trop long, l'abolition de la réaction s'obtiendra alors pour un moindre nombre d'excitation; on constatera une «économie».

On a, par cette méthode, le moyen d'examiner la fixation mnémonique de l'action inhibitrice conditionnée (ménace non suivie d'effet), et son évanouissement.

J'ai pu, chez la Limnée (Limnaea stagnalis), examiner l'influence des intervalles sur la fixation: le nombre d'excitations nécessaires pour entraîner l'abolition de la réaction dans les limites d'un délai convenu (5, 10 ou 15 secondes) passe par un minimum pour un intervalle entre les obscurations atteignant une quinzaine de secondes; et, avec 3 ou 4 secondes d'intervalle, le nombre nécessaire est double de ce minimum, ce qui donne une valeur de temps significative présentant quelque analogie avec la chronaxie de Lapicque.

Chez des Littorines (Littorina obtusata), Gastéropodes marins, l'intervalle optimum de fixation est nettement plus long, atteignant environ une minute, avec constante de temps de type chronaxique avoisinant 7 secondes.

Chez l'homme, pour des fixations de souvenirs verbaux, l'intervalle optimum, d'après mes déterminations, peut atteindre environ 24 heures; mais l'étude du réflexe palpébral de clignement donnerait, sans doute, pour des conditions plus comparables, des valeurs notablement plus brèves.

Pour les réactions conditionnées, excitatrices et inhibitrices, chez le chien, quelles seraient les valeurs de cet intervalle optimum, qui indique un processus de maturation dans l'établissement de la trace dans la fixation mnémonique, c'est ce qu'il serait fort intéressant de connaître.

D'autre part, l'économie dans le nombre des nouvelles excitations nécessaires pour obtenir l'extinction du réflexe permet de suivre l'évanouissement, en fonction du temps, de l'inhibition conditionnée acquise.

J'ai pu vérifier, chez la Limnée et chez la Littorine, que le type de la loi d'oubli était le même que pour les souvenirs verbaux chez l'homme, avec toutefois de grandes différences dans les constantes représentant l'echelle des temps[1].

Ici encore des données précises chez l'homme, chez le chien et dans le plus grand nombre possible d'espèces animales sur la vitesse d'évanouissement du conditionnement, seraient extrêmement précieuses [2].

A cet égard, un problème général se pose, qui exige de nombreuses données permettant des élaborations statistiques, pour la comparaison des espèces d'un côté, des individus de l'autre, et qui a trait à l'existence d'une échelle propre des temps pour les processus mnémoniques, analogue à l'échelle des temps que l'étude des chronaxies a permis à Lapicque d'établir, en ce qui concerne l'excitabilité des nerfs et des muscles.

La Littorine, au bout d'une heure, possède encore une trace mnémonique permettant une économie des deux tiers dans le nombre des obscurations nécessaires pour rétablir l'extinction conditionnée, alors que cette économie ne se trouve chez la Limnée que pour des intervalles ne dépassent pas 2 minutes. Et, chez des écoliers, pour le souvenir de séries de chiffres, l'économie des deux tiers correspond à l'intervalle moyen d'une semaine.

Ainsi, pour s'en tenir aux réactions conditionnées des Gastéropodes, les deux espèces étudiées se distinguent en ce que les constantes de temps pour l'établissement de la trace, et pour son évanouissement, comportant retour à l'équilibre initial, sont nettement plus grandes chez l'une que chez l'autre.

Le fait de l'évolution plus rapide, à la fois de la fixation et de l'oubli, est bien en faveur de l'existence d'une échelle propre des temps dans la fonction mnémonique, échelle pouvant caractériser les espèces.

En déterminant deux constantes de temps, l'une définie par l'intervalle pour lequel le nombre des excitations doit être du nombre minimum nécessaire au conditionnement (obtenu dans la zone optima des intervalles), l'autre par l'intervalle au bout duquel l'économie dans le nombre d'excitations nécessaires pour rétablir le conditionnement atteint 50% (ce nombre pouvant être à la moitié du nombre initial), on pourrait vérifier et préciser cette notion d'une échelle mnémonique des temps par une mise en relation de ces deux constantes, aussi bien dans une série d'espèces que chez une série d'individus au sein d'une espèce.

Autrefois déjà, dans un travail fait sur mes indications chez 112 écoliers parisiens, Mlle Vlaicou a établi l'existence d'une corrélation positive entre la vitesse d'acquisition de séries de 16 chiffres (d'après le nombre de répé-

[1] La formule la plus simple qui se montre satisfaisante est celle d'après laquelle la trace mnémonique est inversement proportionnelle à une puissance fractionnaire du temp écoulé: $S = \frac{k}{t^{1/n}}$.

[2] Des recherches de Kogan, sous la direction de Pavlov, ont déjà montré la validité de la loi classique d'oubli pour l'extinction spontanée du réflexe conditionné.

titions nécessaires pour assurer une récitation correcte) et la vitesse d'évanouissement de leur souvenir (d'après la mesure du taux d'économie au bout d'un temps fixe, choisi égal à une semaine[1]).

Pour ma part je pense bien que, d'une façon générale, il y a des différences dans la plasticité nerveuse qui se marquent aussi bien quand il s'agit d'une modification qui s'imprime que quand il s'agit, en sens inverse, de la dissipation spontanée de cette modification et du retour à l'équilibre initial.

J'ai pu vérifier déjà qu'il en était bien ainsi en ce qui concerne les processus opposées d'établissement et d'évanouissement pour diverses catégories de sensations.

Peut-on bien trouver là une constante propre caractéristique des individus et des espèces, c'est ce que de nombreuses recherches numériques permettront, à coup sûr, après élaboration statistique, de préciser.

Et, pour atteindre ce but, la méthode de Pavlov se montre comme particulièrement satisfaisante et propre à fournir les résultats les plus sûrs.

Résumé

La méthode des réactions conditionnées permet d'aborder une étude numérique des phénomènes de mémoire dans les diverses espèces animales, par détermination de la vitesse de maturation dans l'établissement mnémonique du conditionnement (intervalle optimum de fixation) et de la vitesse d'évanouissement spontané de ce dernier, ou vitesse d'oubli.

L'emploi de certaines constantes de temps est proposé, permettant de préciser l'«échelle de temps mnémonique», différente suivant les espèces animales, et aussi, dans une certaine mesure, suivant les individus, comme le montrent des résultats déjà obtenus autrefois par l'auteur, échelle comparable à celle qui a été établie par Lapicque au moyen des constantes de temps chronaxiques, pour l'excitabilité des nerfs et des muscles.

BIBLIOGRAPHIE

1. H. Piéron. La loi d'évanouissement des traces mnémoniques en fonction du temps chez la Limnée. C. r. Acad. Sc., *CXLIX*, 513—516, 1909.—2. Idem. L'adaptation aux obscurations répétées comme phénomène de mémoire chez les animaux inférieurs. La loi de l'oubli chez la Limnée, Arch. de Psychol., *IX*, 39—51, 1909.—3. Idem, L'Evolution de la Mémoire, Paris, Flammarion, 1910 (p. 139—141 et 178—186).—4. Idem, Recherches expérimentales sur les phénomènes de mémoire, Année Psychol., *XIX*, 91—193, 1913 (Cf. p. 108—118 et 178—186).—5. Idem, L'Habitude et la Mémoire. Nouveau Traité de Psychologie, *IV*, Paris, 69—136, 1934.—6. Idem, Les lois générales de la Sensation, Journ. de Psychol., *XXV*, 507—548, 1928.—7. L. Lapicque, L'excitabilité en fonction du temps. Paris, Presses universitaires, 1926.—8. Mlle Vlaicou, Capacité d'appréhension, rapidité d'acquisition et puissance de rétention de souvenirs bruts. Recherches de corrélation, Année Psychol., *XXI*, 171—189, 1920.

МЕТОД УСЛОВНЫХ РЕАКЦИЙ В ИЗУЧЕНИИ ПРОБЛЕМЫ ПАМЯТИ

Henri Piéron

Плодотворный метод, введенный великим ученым И. П. Павловым, об утрате которого скорбит весь мир, уже принес обильную жатву, но далеко еще не исчерпал всех своих возможностей.

[1] Comme nos jugements de valeur visent surtout une appréciation des qualités de la mémoire, qui sont bien la vitesse d'acquisition d'un côté, mais de l'autre, la ténacité du souvenir, c'est-a-dire au contraire la lenteur d'évanouissement, la corrélation entre ces deux aspects, qu'a donnée Mlle Vlaicou, est naturellement négative (coefficient de Pearson de 0,31).

Spearman в своей прекрасной книге «The Abilities of Man» уже указал, что корреляции, которые можно будет установить с помощью метода условных рефлексов между способностями различения раздражений у собак, принесут для анализа высшей умственной деятельности статистические данные большой важности.

Я бы хотел со своей стороны напомнить о предварительных результатах, полученных мною методом условных реакций при изучении проблемы памяти, и указать на дальнейшие перспективы, открывающиеся в этом направлении.

Некоторые брюхоногие моллюски отвечают на внезапное затемнение «скиоптической» реакцией—движением сокращения (уменьшения в объеме), реакцией, которую можно сравнить с рефлексом мигания глаза на внезапное приближение какого-либо предмета.

Повторение рефлексогенного раздражения, когда оно не сопровождается ноцицептивным раздражением, когда оно не «подкрепляется», вскоре влечет за собой временное торможение реакции. После некоторого времени покоя происходит восстановление этой реакции, так как влияние вызванного условиями опыта торможения исчезает. Но если время покоя не будет слишком длительным, исчезновение реакции будет достигаться при меньшем числе раздражений: здесь можно говорить об «экономии».

Этот метод дает возможность изучения мнемонической фиксации условного тормозящего воздействия (угрозы, не сопровождающейся эффектом) и его исчезновения.

У прудовика лимнея (Limnea stagnalis) мне удалось исследовать влияние интервалов на условнотормозную фиксацию: число раздражений, необходимых для того, чтобы повлечь за собой уничтожение реакции в пределах соответствующего срока (5, 10 или 15 сек.), проходит через минимум при интервале порядка 15 сек. между затемнениями; при интервале же в 3 или 4 сек. необходимое число раздражений вдвое больше этого минимума; эти цифровые величины дают характерные значения времени, представляющие некоторую аналогию с хронаксией Lapicque.

У морских брюхоногих, литторин (Littorina obtusata), оптимальный интервал разбираемой фиксации явно более длиннен; он достигает приблизительно 1 мин.; константа времени типа хронаксии приближается к 7 сек.

У человека, по моим определениям, оптимальный интервал для фиксации словесных воспоминаний может достигать около 4 час.; но изучение мигательного рефлекса века дало бы, без сомнения, при более сравнимых условиях величины, значительно более короткие.

Представляло интерес выяснить для положительных и тормозных условных реакций собаки, каковы величины этого оптимального интервала, указывающего на завершение образования следа в мнемонической фиксации.

С другой стороны, «экономия» в числе новых возбуждений, необходимом, чтобы получить угашение рефлекса, позволяет проследить исчезновение приобретенного условного торможения с течением времени.

Я мог подтвердить, что у лимней и у литторин закон забывания носит тот же характер, что и у человека для словесных воспоминаний, хотя имеются все же большие различия во временных константах[1].

[1] Согласно наиболее простой формуле, дающей удовлетворительные результаты, мнемонический след обратно пропорционален дробной степени истекшего времени:

$$S = \frac{k}{t^{1/n}}$$

Очень большую ценность представляли бы точные данные о скорости исчезновения образовавшихся связей у человека, собаки и самых различных видов животных[1].

В связи с этим возникает общая проблема, требующая для своего разрешения многочисленных экспериментальных данных, поддающихся статистической обработке: необходимо сравнить, во-первых, различные виды и, во-вторых, отдельные индивиды и вскрыть таким путем существование характерной шкалы времени для мнемонических процессов, аналогичной шкале времени, установленной Lapicque на основании изучения хронаксии нервов и мышц.

Литторин по истечении 1 часа обладает еще мнемоническим следом, допускающим «экономию» двух третей числа затемнений, необходимых для восстановления условного угашения, тогда как такая «экономия» у лимнея имеет место только для интервалов, не превышающих 2 мин. У школьников же для вспоминания серии цифр «экономия» двух третей соответствует интервалу, в среднем равному одной неделе.

Таким образом, константы времени для образования следа и для его исчезновения с возвратом к начальному равновесию у одного из изученных видов брюхоногих заметно больше, нежели у другого.

Факт более быстрого завершения фиксации и в то же время более быстрого забывания говорит в пользу существования характерной для каждого вида шкалы временных отношений мнемонической деятельности.

Устанавливая две константы времени—одну, определяемую интервалом, для которого число раздражений должно быть вдвое больше минимального числа, необходимого для установления условной связи в оптимальной зоне интервалов, и вторую, определяемую интервалом, в конце которого «экономия» в числе раздражений, необходимом для повторного установления условной связи, достигает 50% (поскольку это число может быть сведено к половине начального числа), можно было бы проверить и уточнить упомянутую мнемоническую шкалу времени, сопоставляя эти две константы как у ряда видов, так и у различных индивидов в пределах одного вида.

В работе, проведенной ранее по моему предложению на 112 парижских школьниках, Vlaïcou уже установила существование положительной корреляции между скоростью запоминания серии из 16 цифр (по числу повторений, необходимых для обеспечения правильного воспроизведения) и скоростью исчезновения их из памяти (по величине уровня «экономии» к концу определенного срока, равного одной неделе)[2].

Я лично полагаю, что, говоря вообще, существуют различия нервной пластичности, сказывающиеся в равной мере как при возникновении изменения, так и при самопроизвольном затухании этого изменения с возвратом к исходному состоянию.

Я имел уже возможность подтвердить правильность этого положения по отношению к противоположным процессам закрепления и исчезновения разнообразных категорий ощущений.

Можно ли, действительно, найти таким путем характерную константу, свойственную индивиду или виду, выяснится только после многочисленных

---

[1] Исследования Когана под руководством Павлова уже показали общую приложимость классического закона забывания для самопроизвольного угасания условного рефлекса.

[2] Так как наши суждения о ценности имеют в виду прежде всего оценку «качества» памяти, которое выражается в быстроте приобретения, с одной стороны, и в устойчивости, т. е. медленности исчезновения, с другой стороны, корреляция между этими двумя сторонами, выведенная Vlaïcou, естественно, является отрицательной (коэфициент Pearson равен 0,31).

цифровых определений и соответственной статистической обработки всего материала.

Для этой цели метод Павлова является особенно ценным и могущим дать наиболее надежные результаты.

Резюме

Метод условных реакций позволяет подойти к количественному изучению явлений памяти у различных видов животных путем определения скорости мнемонического закрепления образуемых условных связей (оптимальный интервал фиксации) и скорости самопроизвольного исчезновения следов этих связей, или скорости забывания. Автор предлагает определенные константы времени, позволяющие уточнить «шкалу мнемонического времени», которая оказывается различной в зависимости от вида животного, а также в известной степени от индивидуальных свойств; на это указывают результаты, полученные уже раньше. Такого рода шкалу можно было бы сравнить со шкалой хронаксии, установленной Lapicque посредством определения констант времени, характеризующих возбудимость нервов и мышц.

К ХАРАКТЕРИСТИКЕ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СОБАКИ В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Н. А. Подкопаев

Из Физиологического института Академии наук СССР (директор ин-та акад. И. П. Павлов)

Поступила в редакцию 28. VIII. 1936 г.

Среди огромного числа преимуществ, которые дает изучение физиологии больших полушарий по методу условных рефлексов, позволяющему работать на цельном, совершенно нормальном организме, немаловажным является и тот факт, что исследователь имеет при этом возможность проследить онтогенез высшей нервной деятельности собак от раннего щенячьего возраста до глубокой старости, кончающейся естественной смертью. Однако исследований, посвященных изучению условнорефлекторной работы головного мозга молодых и старых собак, сделано пока очень мало. Так, например, работ, посвященных изучению старческих изменений высшей нервной деятельности собак, насколько нам известно, имеется всего две:

Л. А. Андреев (1) в своей работе, вышедшей в 1924 г. из лаборатории акад. И. П. Павлова, формулирует характерные черты старческого мозга следующим образом: тонус больших полушарий понижен, т. е. ослаблены как процессы возбуждения, так и тормозные процессы. Однако процессы торможения ослаблены больше, чем процессы возбуждения.

А. В. Тонких (2), производя в лаборатории проф. Вартанова опыты по условным рефлексам у старой собаки, пришла в результате своей работы к следующим выводам: образование новых условных (кислотных) рефлексов невозможно; прежние, выработанные в молодые годы условнорефлекторные связи имеются, но они резко ослаблены и постоянно колеблются. Таким образом, и этот автор отмечает ослабление в старческом возрасте процессов возбуждения. Тормозные процессы ею специально не исследовались.

Чрезвычайно интересны результаты, к которым приходят Marinesco et Kreindler (3), работавшие с оборонительными условными рефлексами у старых людей. Их основные выводы следующие: у стариков условные рефлексы образуются медленнее, иррадиация возбуждения у них гораздо шире, дифференцировка вырабатывается с большим трудом, угашение до нуля становится затяжным, следовые условные рефлексы образуются гораздо труднее. Таким образом, результаты, полученные на постаревшем мозгу человека, приводят к выводу об ослаблении как возбудительного, так и тормозного процесса, причем ослабление торможения выражено гораздо резче. Эти результаты, как видим, в основном совпадают с фактами, полученными на собаках по методу условных рефлексов.

Скудность опубликованного материала, касающегося деятельности больших полушарий головного мозга у собак в старческом возрасте, побудила нас опубликовать наши эксперименты на эту тему.

Нижеописываемый материал собран нами на старом лабораторном животном—собаке «Сигнал». К моменту настоящего исследования ему было не меньше 14 лет. На основании многочисленных предыдущих исследований «Сигнал» мог быть причислен к группе сильных, уравновешенных и подвижных животных, т. е. к типу сангвиников. На нем был выполнен целый ряд работ на разнообразные темы из области условных рефлексов, причем он всегда давал стойкие как положительные, так и тормозные рефлексы.

Однако после работы на тему «О выработке условного пищевого рефлекса из электрокожного раздражителя» диференцировка на стук (60 ударов в 1 мин. против 120 ударов в 1 мин. положительного) перестала давать нули и стала хронически расторможенной, давая 3—5 делений (против 15—18 делений на положительный стук). Затем, с осени 1931 г., т. е. когда собаке исполнилось лет 12, появились следующие особенности в ходе опытов: 1) в стереотипе, состоящем из дважды повторяемой группы из трех раздражителей, вторая группа всегда давала меньшие цифры, чем первая; 2) первый испытываемый в опытном сеансе рефлекс стал чрезмерно большим и 3) как упомянуто, диференцировка постоянно давала небольшой положительный эффект. С января 1933 г. стали обнаруживаться явные явления старческой слабости: ходит медленно, с трудом, задние ноги слегка паретичны, при вхождении на лесенку, ведущую в опытную камеру, скользит, иногда обрывается, с трудом вскакивает в станок. Кроме того, с этого времени стал после опыта пить воду, чего раньше никогда не делал. Внешний вид собаки также выказывал ряд старческих явлений: шерсть местами вылезла, хрусталик слегка помутневший, зубы порядочно стерты.

Было ясно, что собака сильно постарела. И потому мы решили исследовать, в каком состоянии находится в старческом возрасте одно из основных функциональных свойств нервных клеток коры больших полушарий, а именно их подвижность. Среди ряда приемов для испытания подвижности одним из наиболее точных является так называемая «переделка». Она состоит, как известно, в том, что, имея у подопытного животного пару раздражителей, выработанных в качестве противоположных по функциям, например, положительный метроном и отдиференцированный от него метроном отрицательный, их с определенного момента начинают переделывать: положительный метроном хронически не подкрепляется, т. е. переделывается из положительного в тормозной, а тормозной метроном начинают систематически подкреплять безусловным раздражителем, т. е. переделывают его из тормозного в положительный, причем эта переделка производится одновременно. Суть этого приема состоит в требовании замены в данном корковом пункте процесса возбуждения процессом торможения и наоборот. Успешность, полнота и быстрота такой замены и является, согласно воззрениям акад. И. П. Павлова, одним из способов измерения степени подвижности данной нервной системы.

Именно этот прием мы употребили у нашего Сигнала. Общая картина переделки видна на прилагаемой сводной кривой (рис. 1). Детальный ее анализ дает следующие результаты:

I стадия (первые семь опытных сеансов). Повторяемый 2 раза в опытный сеанс бывший положительный, а теперь неподкрепляемый стук 120 дает при втором применении в опытном дне значительно меньшую цифру, чем при применении в первый раз в том же опытном дне. Однако на следующий день этот раздражитель дает снова большую величину, равную его прежней нормальной, когда он был положительным (опыты № 177 и 178).

Таким образом, в этой стадии имеется наличие угасательного торможения в пункте коры, соответствующем стуку 120, причем это торможение еще очень поверхностно и через сутки исчезает. Бывший отрицательный стук 60, ныне постоянно подкрепляемый, дает в этой стадии полные нули. Что касается условной двигательной реакции на стуки, то на ныне подкрепляемый стук 120 она долгое время держится прежней, т. е. положительной: ясная пищевая реакция не только во время действия стука 120, но и некоторое, иногда длительное, время по его окончании (и неподкреплении). Таким образом, двигательная реакция такая, как при остром прерывистом угашении. Однако в последние 1—2 дня этого I периода

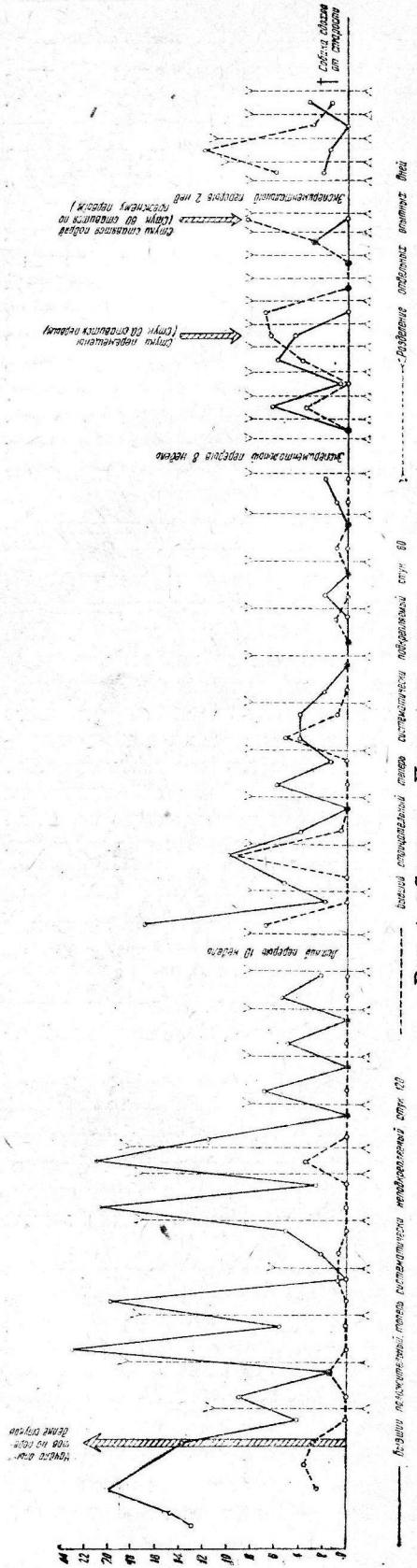


Рис. 1. «Сигнал». Переделка стуков.

II реакция слабеет и начинает заменяться уже отрицательной двигательной: собака отворачивается от раздражителя. Что касается условной двигательной реакции на стук 60, теперь систематически подкрепляемый и, как сказано, дающий нули, то условная двигательная реакция на него все время держится или ясно отрицательной, или выражается короткой ориентировочной реакцией и последующей неподвижностью животного.

II стадия. Величина применяемого первый раз в опытном сеансе стука 120 становится резко меньшей, будучи теперь равной той его величине, которая имелась в I стадии при втором применении в опытном дне. В соответствии с этим величина стука 120, применяемого в этой стадии во второй раз в опытном сеансе, падает обычно уже до нуля (опыт № 184).

Таким образом, в этой стадии угасательное торможение в том районе коры, который воспринимает раздражения стуком, держится более суток и переходит, следовательно, в дифференцировочное (поскольку дифференцировка есть не что иное, как хроническое угашение). Систематически же подкрепляемый, бывший отрицательный, стук 60 продолжает оставаться тормозным. Условная двигательная реакция на стук 120 остается смешанной с преобладанием отрицательной. Условная двигательная реакция на стук 60 держится ясно отрицательной.

Эта стадия была нарушена летним перерывом в работе, длившимся 2½ мес. Первых два опытных дня после перерыва дали возврат к исходному, бывшему до начала опытов с переделкой, состоянию: большой рефлекс на неподкрепляемый стук 120 и следующую картину на подкрепляемом, бывшем дифференцировочном, стуке 60: 2 раза—ноль и 2 раза значительный эффект (опыт № 186 и 187).

Условная двигательная реакция на него—попрежнему отрицательная. Все 4 раза собака не взяла подаваемую после стука 60 еду. С третьего опытного сеанса после летнего перерыва наступила III стадия. Бывший

Опыт № 177

Начало опыта 11 ч. 35 м. «Сигнал» — 8.V. 1933 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
5	454	—	Звонок	20	5	2	5½—1—5—8	19½	—	—	—	П	25	71	Норма
5	—	5	Стук 120	20	—	1	5—3—7—8	23	14—2—2—0	18	—	П	—	—	П реакция в течение 10 сек. по окончании раздражения, затем норма
5	537	—	Свет	20	5	1	1—½—0—2½	4	—	—	15	П слабая	25	60	Норма
5	5	—	Стук 60	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	15	П очень слабая	25	—	»
5	455	—	Звонок 0	20	5	2	2—0—0—2	4	—	—	17	— и П	25	57	»
5	—	6	Стук 120	20	—	2	½—0—1—4	5½	8—3—0	11	—	П с перерывами	—	—	Стоит все время
5	538	—	Свет	20	5	2	1—½—½—0	2	—	—	—	и слабая	25	—	Норма
5	6	—	Стук 60	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	18	↑ — и П	25	—	—

Общие примечания: Одно деление шкалы равно 1/7 капли.
↑ — ориентировочная реакция.
— — отрицательная двигательная реакция.
П — положительная двигательная реакция по направлению к чашке.

Опыт № 178

Начало опыта 12 ч. 39 м. 11.V. 1933 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
5	456	—	Звонок 0	20	5	2	1½—2—3—7	13½	—	—	14	ξ и П	25	69	Норма
5	—	7	Стук 120	20	—	2	4½—6—2—7	19½	10—0—0	10	—	П	—	—	»
5	539	—	Свет	20	5	1	3—1—0—2	6	—	—	—	П слабая	25	54	»
5	7	—	Стук 60	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	—	—	—	25	»
5	457	—	Звонок 0	20	5	3	2½—2—2½—2½	9½	—	—	14	П слабая	25	50	»
5	—	8	Стук 120	20	—	—	0—0—0—0	0	3—0—0	3	—	Почти 0	—	—	»
5	540	—	Свет	20	5	2	1—1—1—0	3	—	—	—	— слабая	25		»
5	8	—	Стук 60	20	5	?	?	?	?	?	?	?	25		

Общие примечания: ξ — неопределенная двигательная реакция.
О — неподвижен.

Опыт № 184

Начало опыта 11 ч. 56 м.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
5	467	—	Звонок	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	—	О	25	48	Норма
5	—	18	Стук 120	20	—	3	3—1—1—0	5	1—0—0	1	—	– слабая	—	—	»
5	550	—	Свет	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	18	↑, П очень слабая	25	44	»
5	18	—	Стук 60	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	17	П	25	54	»
5	468	—	Звонок	20	5	2	2—1—0—0	3	—	—	18	↑, О и П	25	57	»
5	—	19	Стук 120	20	—	—	0—0—0—0	0	1½—0—0	1½	—	—	—	—	»
5	551	—	Свет	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	—	↑	25	—	»
5	19	—	Стук 60	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	—	↑ и —	25	—	»

Примечание. Обозначения см. в предыдущих таблицах.

Опыт № 186

Начало опыта 12 ч. 45 м. 22.VIII. 1933 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
5	471	—	Звонок	20	5	2	2—2—1—7	12	—	—	—	П	25	57	Норма
5	—	22	Стук 120	20	—	2	8—3—0—6	17	8—4—2—0	14	17	П	—	—	»
5	554	—	Свет	20	5	2	5½—0—1½—0	7	—	—	15	I и П	25	46	»
5	22	—	Стук 60	20	5	3	2—2½—½—2	7	—	—	—	— и П слабая	25	—	Еды не взял. Стал есть после приказа.
5	472	—	Звонок	20	5	3	2—7—3—0	12	—	—	—	П	25	—	Норма
5	—	23	Стук 120	20	—	5	0—2—0—0	2	11—5—3—0	19	—	ξ	—	—	»
5	555	—	Свет	20	5	6	0—1—1—0	2	—	—	—	ξ	25	40	То же, легкая дремота
5	23	—	Стук 60	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	—	I слабая	25	—	Еды не взял. Стал есть после настойчивого приказа

Общее примечание. Ходит с трудом; понурившись. Задние лапы все время скользят и разъезжаются. На лесенку камеры и на станок сам взойти не может. Очень постарел, шерсть редкая, клочками. Похудел.

Опыт № 187

Начало опыта 12 ч. 08 м. 24.VIII. 1933 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
5	473	—	Звонок	20	5	1	2—2½—3½—8	16	—	—	—	П	25	59	Норма
5	—	24	Стук 120	20	—	4	1—4½—0—½	6	9—9—4—0	22	—	—	—	—	»
5	556	—	Свет	20	5	11	0—0—2—0	2	—	—	—	О	25	48	»
5	24	—	Стук 60	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	—	—	25	?	Еду не взял. Ест после приказания. Норма
5	474	—	Звонок	20	5	?	?	?		—	—	П	25	?	Норма
5	—	25	Стук 120	20	—	2	2—7—1—0	10	4—4—2—0	10	—	П	—	—	»
5	557	—	Свет 60	20	5	2	4—0—0—1	5	—	—	—	П слабая	25	47	»
5	25		Стук 60				2—7½—0—0	9½	—	—	—	—	25	?	Еду взял по приказанию

положительный, ныне превращаемый в диференцировочный, стук 120, продолжая тенденцию к торможению, наметившуюся уже во II стадии до летнего перерыва, быстро падает до нуля или ничтожных цифр слюноотделения, причем имеется ясная отрицательная двигательная условная реакция. Таким образом, к 27-му неподкреплению державшийся годами в пункте коры, соответствующему стуку 120, процесс возбуждения заменился процессом внутреннего торможения. Важно отметить, что и в этой стадии работы бывший тормозной стук 60 продолжает, несмотря на 43 подкрепления, упорно оставаться нулевым, тормозным (опыт № 193).

Что касается условной двигательной реакции на стук 60, то она в огромном большинстве случаев остается и теперь ясно отрицательной, лишь иногда осложняясь слабой П (пищевой) реакцией.

С середины этого периода работы обнаружилось еще одно любопытное явление, которое повторялось и в дальнейшем: условные рефлексы на другие раздражители стали резко уменьшаться (за счет того, что эффект наблюдался лишь в первые 5 сек. действия раздражителя—явление раздражительной слабости), а затем собака стала в паузах между раздражителями ложиться, вставая при начале раздражителя, затем снова укладываясь в позе сна, а вскоре перестала вставать и к моменту пуска раздражителя и подачи еды и непрерывно дремала (опыты № 195 и 196). Это явление можно было бы объяснить просто как выражение нарастания старческой слабости. Однако некоторые детали позволяли предположить, что это явление мышечной слабости и сонливости есть выражение трудной корковой работы. Для разрешения этого вопроса мы отменили на долгое время применение обоих стуков, оставив только два раздражителя—звонок и свет. Этот период заслуживает по своему интересу подробного описания.

В течение первых трех дней после отмены стуков дело оставалось в прежнем положении: рефлексы—нулевые, собака упорно ложится (опыт № 198). Тогда для полного упрощения корковой работы и уничтожения слабого (как известно, всегда склонного вызывать торможение) раздражителя был выкинут и свет, который, очевидно, на имеющемся тормозном фоне особенно сильно проявлял свое всегда имеющееся в этом раздражителе тормозное влияние. Опыты некоторое время велись только на одном звонке. Уже на второй день такого упрощенного опыта положение дела сильно улучшилось (опыты № 201 и 202).

Тогда мы снова ввели световой раздражитель, что снова повело за собой ухудшение (опыт № 205).

Вторичная отмена света снова повела к улучшению корковой деятельности, и на одном звонке дело шло очень хорошо в течение долгого времени. Тогда мы решили, не вводя света, снова ввести переделываемые стуки, но ставили их теперь только по 1 разу каждый в течение опытного дня и притом, как сказано, только вместе с одним звонком. При этом было замечено, что оба стука ведут себя не как раздельная пара, а как один слитый раздражитель: или оба дают 0, или оба дают положительный эффект (опыты № 955 и 956).

IV стадия. В целях анализа этого факта места стуков были перемещены. Если раньше первым в опытном сеансе ставился ныне уже переделанный в тормозной стук 120, а затем, после нескольких других условных раздражителей, ставился переделываемый в положительный раздражитель стук 60, то теперь раньше (в опытном дне) стал ставиться стук 60 и позже, после нескольких других условных раздражителей,—стук 120.

Почти тотчас же появились снова попытки лечь.

Тогда стуки опять выбрасываются, и на второй день все приходит в норму.

Снова вводим стуки, но результаты плохие: рефлексы понижены, стуки или оба нулевые, или оба дают эффект (опыты № 964 и 965).

Опыт № 193

Начало опыта 11 ч. 53 м. Сигнал — 14.IX.1933 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
5	485	—	Звонок	20	5	2	1—1—0—1	3	—	—	—	П; О; П	25	61	—
5	—	36	Стук 120	20	—	6	0—2—0—0	2	7—2—0	9	—	ξ и О	—	—	—
5	568	—	Свет	20	5	3	1—1—0—0	2	—	—	—	I; О; П	25	44	—
5	36	—	Стук 60	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	—	Резкая —	25	47	—
5	486	—	Звонок	20	5	2	2—0—0—5	7	—	—	—	I; О; П	25	55	—
5	—	37	Стук 120	20	—	—	0—0—0—0	0	3½—10—0	13½	—	I и —	—	—	—
5	569	—	Свет	20	5	1	1—0—0—0	1	—	—	—	I и О	25	35	—
5	37	—	Стук 60	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	—	Резкая —	25	52	—

Примечание. Обозначения см. в предыдущих таблицах.

Опыт № 195

Начало опыта 11 ч. 04 м. 19.IX. 1933 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
5	489	—	Звонок	20	5	3	1—2—0—0	3			16	П	25	58	Норма
5	—	40	Стук 120	20	—	18	0—0—0—1	1	9—4—0	13		О	—	—	Норма. Затем лег
5	571	—	Свет	20	5	—	0—0—0—0	0				Слаб. ↑ и лежит	25	?	Продолжает лежать при подаче кормушки. Встал и взял по приказанию.
5	39	—	Стук 60	20	5	—	0—0—0—0	0			12	—и И слабая	25	48	Веревка ошейника подвязана выше. Беспокойство из-за неудачных попыток лечь
5	490	—	Звонок	20	5	3	½—1—0—0	1½				О	25	47	То же упорные попытки лечь
5	—	41	Стук 120	20	—	?	2?—0—0—0	2?	0—0—0	0		Беспокойна	—	—	То же самое
5	572	—	Свет	20	5	—	0—0—0—0	0				О	25	51	То же. Сидит, отвернувшись к стене
5	40	—	Стук 60	20	5	—	0—0—0—0	0				О	25		То же самое

Примечание. Обозначения см. в предыдущих таблицах.

Опыт № 196 (в камере акад. И. П. Павлова)

Начало опыта 10 ч. 50 м. — 21.IX.1933 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	3	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
	491	—	Звонок	20	5	16	0—0—0—2	2	—	—	12	П	25	54	Встает, садится. Сел спиной. Повторные попытки лечь
5	—	42	Стук 120	20	—	3	½—0—0—½	1	—	—	—	Очень слабая —	—		Веревка ошейника отпущена. Лег спиной к кормушке
5	573	—	Свет	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	—	О	25		На раздражитель и подачу кормушки не встал: когда я вошел и поднял собаку, стал есть. После еды лег, лежит всю паузу. Испортилась регистрация слюны
5	41	—	Стук 60	20	5	?	?	?	—	—	—	ξ	25		При подаче еды попробовал есть лежа, но неудачно. При моем входе встал, начал есть. После еды лег, лежит всю паузу
5	492	—	Звонок	20	5	?	?	?	—	—	—	↑	25		При подаче еды не встал. Ест по приказанию. Затем лег; лежит всю паузу. Снят слюнной баллон
5	—	43	Стук 120	20	—	?	?	?	—	—	12	О; П; О	—		Лежит. Дремлет
5	574	—	Свет	20	5	?	?	?	—	—	—	О	25		При подаче еды не встал. Стал есть по приказанию, но вяло. Не съел всего корма и тотчас лег
	42	—	Стук 60	20	5	?	?	?	—	—	—	↑ и —	25		Лежит всю паузу. Дремлет

Примечание. Обозначения см. в предыдущих таблицах.

Опыт № 198

Начало опыта 10 ч. 58 м. 28.IX. 1933 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: Изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: Совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
5	495	—	Звонок	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	—	О	25		С 26.IX еду в собачнике получает в 12 ч. дня (вместо 6 час. вечера) и порошок разводится молоком (вместо воды) Перед началом опыта лежит
5	577	—	Свет	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	—	О	25		Еду взял только по приказанию. Ест хорошо. Поев, сразу лег. Бодр. 1 раз встал—долизал чашку
5	496	—	Звонок	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	—	↑ слабая, но неподвижная	25		Еду взял после приказа. Ест жадно. Поев, сразу лег. Бодр, лижет шерсть.
	578	—	Свет	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	—	?	25		Еду взял после легкого указания. Ест хорошо. Поев, сразу лег. Бодр Взял еду после очень легкого указания. Ест хорошо

Примечание. Обозначения см. в предыдущих таблицах.

Опыт № 201

Начало опыта 10 ч. 50 м. 6. X. 1933 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
	503	—	Звонок	20	5	12	0—0—½—1	1½	—	—	—	П	25	66	Еду взял сам. Сразу после еды—повторные попытки лечь
5	504	—	»	20	5	2	6—1½—1—4	12½	—	—	14	П	25	58	То же
5	505	—	»	20	5	17	0—0—0—7	7	—	—	17	П	25	62	То же
5	506	—	»	20	5	15	0—0—0—7	7	—	—	15	П	25	58	—

Опыт № 202

Начало опыта 11 ч. 24 м. 10. X. 1933 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
5	507	—	Звонок	20	5	1	1½—0—4——6½	12	—	—	13	П	25	65	Норма
5	508	—	»	20	5	1	5½—0—0——16—½	22	—	—	13	П	25	68	»
5	509	—	»	20	5	5	0—7½—2—3	12½	—	—	13	I и П	25	75	»
	510	—	»	20	5	5	0—0—6½—4	10½	—	—	13	I и П	25	70	

Опыт № 205 (в камере акад. И. П. Павлова)

Начало опыта 10 ч. 45 м. — 19. X. 1933 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
	517	—	Звонок	20	5	3	½—0—0—2	2½	—	—	13	П	25	53	Сначала норма. К концу паузы—попытки лечь
5															
	585	—	Свет	20	5	5	0—2—0—0	3	—	—	—	I и ξ	25	?	Взял еду не сразу. Сначала норма. Затем—попытки лечь
5															
	518	—	Звонок	20	5	3	½—1½—2½—2½	7	—	—	16	П	25	57	То же. Пробует влезть на кормушку
5															
	586	—	Свет	20	5	3	2—0—1½—0	2½	—	—	—	О	25	?	Еду взял не сразу. После еды—норма
5															
	519	—	Звонок	20	5	5	0—2½—3—2	7½	—	—	—	Одышка!	25	48	Взял еду сразу. По окончании еды—повторные попытки лечь. Одышка
5															
	587	—	Свет	20	5	6	0—4½—0—0	4½	—	—	—	Одышка!	25	?	

Примечание. Обозначения см. в предыдущих таблицах.

Опыт № 955

Начало опыта 11 ч. 40 м. 18. XI. 1933 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
5	560	—	Звонок	20	5	1	3—5—10—8	26	—	—	—	П	25	59	Норма. К концу паузы сонлив
5	561	—	»	20	5	3	1—2—7—11	21	—	—	7	П	25	62	То же
5	562	—	»	20	5	3	½—3—7—8	18½	—	—	7	П	25	61	То же
5	—	45	Стук 120	20	—	5	0—2—2—2½	6½	7½—3—1—2—1	14½	—	ПовторнаяП	—	—	Сонлив
5	563	—	Звонок	20	5	4	½—2—4—6	12½	—	—	10	П	25	64	Норма, вялый
5	44	—	Стук 60	20	5	6	0—½—1½—1½	3½	—	—	—	—	25—	51	То же
5	564	—	Звонок	20	5	10	0—0—3—4½	7½	—	—	10—15	П	25	64	То же
	565	—	»	20	5	2	2—0—1½—3	6½	—	—	17	—; О; П	25	59	—

Примечание. Обозначения см. в предыдущих таблицах

Опыт № 956

Начало опыта 11 ч. 33 м. 20.XI.1993 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
5	565	—	Звонок	20	5	2	1½—3½—4—4½	14½	—	—	—	П	25	59	Норма
5	566	—	»	20	5	2	5—3—3½—2	13½	—	—	—	—; П; —; П	25	?	То же
5	—	46	Стук 120	20	—	16	0—0—0—½	½	—	—	—	— и П	—	—	К концу паузы слегка сонлив
5	567	—	»	20	5	2	1—1—0—0	2	—	—	—	П и —	25	?	Норма
	45	—	Стук 60	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	—	— и П	25	?	—

Примечание. Обозначения см. в предыдущих таблицах.

Опыт № 960

Начало опыта 11 ч. 06 м. 2.XII.1933 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
5	583	—	Звонок	20	5	3	2—0—4—3	9	—	—	—	П и	25	52	Норма
5	584	—	»	20	5	3	2—0—1—4	7	—	—	—	и П	25	63	»
5	48	—	Стук 60	20	5	1	3—1—½—2½	7	—	—	—	П	25	55	Повторные попытки лечь
5	585	—	Звонок	20	5	2	2—2½—1—½ —3 ½	9½	—	—	—	П сильная	25	57	Упорно пытается лечь
	—	49	Стук 120	20	—	—	0—0—0—0	0	0—0—0	0	—	Сначала О, потом попытка лечь	—	—	Попытка лечь Повис на цепи, но быстро встал. Норма. Опять стремится лечь
5	586	—	Звонок	20	5	10	0—0—4—4	8	—	—	—	П	25	48	Лает Лает. Одышка
5	587	—	»	20	5	3	2 ½—0—0 4 ½	7	—	—	—	Одышка	25	55	Попытка лечь —

Примечание. Обозначения см. в предыдущих таблицах.

Опыт № 964

Начало опыта 11 ч. 30 м. 14.XII.1933 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
5	603	—	Звонок	20	5	1	3½—3½—6—6	19	—	—	—	П	25	70	Норма
5	604	—	»	20	5	13	0—0—2—8	10	—	—	—	П	25	63	Норма. Затем слегка сонлив
5	50	—	Стук 60	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	—	—	25	45	Дремлет
5	605	—	Звонок	20	5	2	1½—0—0—3	4½	—	—	—	П	25	64	Безусловный слюнный рефлекс через 4 сек. Норма. Затем дремлет
5	—	51	Стук 120	20	—	—	0—0—0—0	0	0—0—0	0	—	П	—	—	Дремлет прерывисто
5	606	—	Звонок	20	5	3	1—½—0—0	1½	—	—	—	П	25	52	—

Опыт № 965

Начало опыта 11 ч. 40 м. 16.XII.1933 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
5	607	—	Звонок	20	5	3	½—0—½—1	2	—	—	—	П	25	63	Норма
5	51	—	Стук 60	20	5	2	2—0—½—½	3	—	—	—	—	25	53	»
5	608	—	Звонок	20	5	2	1—1—0—0	2	—	—	—	П слабая	25	60	»
5	609	—	»	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	—	П	25	61	»
5	—	52	Стук 120	20	—	—	0—0—3—0	0	1—0—0	1	15	— и П	—	—	»
	610	—	Звонок	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	17	П	25	57	

V стадия. Тогда мы меняем дело так, что оба стука ставятся один за другим непосредственно, т. е. неразделяемые каким-либо другим условным раздражителем, причем переделываемый в положительный стук 60 ставится опять-таки первым. Результаты хорошие: стук 60, наконец, после 50 с лишним подкреплений стал давать порядочный и довольно стойкий положительный эффект, тогда как стук 120 держится или на очень низких цифрах, или даже дает ноль (опыт № 968).

Как понимать ту сложную картину, которая прошла перед нами? Какие физиологические механизмы обусловили как крупные стадии протекшего перед нами процесса, так и его детали? Попробуем разобраться в них, следуя хронологическому порядку опытов.

Несомненно, самым основным результатом нашей работы является тот факт, что положительный стук достаточно скоро переделался в тормозной, тогда как стук тормозной почти до самого конца работы (если не считать самых последних 4 опытных дней) остался тормозным. Несмотря на произведенные за все время работы 55 подкреплений, соответствующие этому раздражителю корковые клетки продолжали развивать в ответ на прилагаемый к ним раздражитель стойкий тормозной процесс. Таким образом, получается вывод, что у Сигнала при постарении его коры больших полушарий ослабел процесс возбуждения. Однако, как мы увидим далее, отклонился от нормы также и тормозной процесс.

Любопытно следующее обстоятельство. Как уже упоминалось, стук 60 в течение долгого времени до начала опытов с переделкой давал всегда небольшой положительный эффект, т. е. был всегда слегка расторможен. Когда же мы перешли к его подкреплению, то он стал давать ноль, т. е. стал, следовательно, более тормозным, чем раньше. Мы думаем, что это явление можно понять следующим образом.

Хроническое растормаживание диференцировочного стука 60, наблюдавшееся до опытов с переделкой, есть результат того, что на первом этапе постарения животного возбудительный процесс пострадал и при этом в том смысле, что он потерял свою нормальную лабильность, стал застойным, т. е. медленно исчезающим, а следовательно, оставляющим после себя длинное последействие. А если это так, то применяемый через 10 мин. после положительного стука 120 диференцировочный стук 60 встречал в своем корковом районе иррадиированный с пункта 120 и не исчезнувший еще за 10-минутный промежуток времени процесс возбуждения, что и давало легкое растормаживание диференцировки. Когда же мы стали стук 120 хронически не подкреплять, то хотя полный тормозной процесс в его клетках выработался и не так скоро, однако в них уже с самого начала имелся процесс угасательного торможения (см. I стадию). Ясно, что иррадиация возбуждения при этом была меньше, кончалась она раньше и стуку 60 уже не приходилось с ним бороться.

Однако, скажут нам, если тормозному процессу от стука 60 не приходится теперь бороться со следовым возбуждением от стука 120, то ему приходится зато теперь считаться с сильным наличным возбуждением от подкрепления едой, и все же он упорно сохраняет тормозную функцию.

Но причину этого легко понять, если допустить, что застойность коснулась также и тормозной функции. В таком случае пищевому возбуждению при подкреплении стука 60 приходится теперь бороться: 1) с тормозным процессом, застойно держащимся на корковом пункте стука 60 в силу многолетнего неподкрепления этого раздражителя, и 2) с тормозным процессом, иррадиирующим (и очень медленно исчезающим в силу той же застойности) с превращением в диференцировочный коркового пункта стука 120. Что это так, что тут большую, может быть, решающую роль играет именно второе обстоятельство, доказывается позднейшими опытами, когда мы переставили места стуков и стали стук 60 пускать в опытном

Опыт № 968

Начало опыта 11 ч. 57 м. 6.1.1934 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
5	615	—	Звонок	20	5	2	1½—3—4½—11	20	—	—	13	П	25	64	Норма
5	53	—	Стук 60	20	5	4	1—1—4—6	12	—	—	13	Слабая—и П	25	64	»
5	—	54	Стук 120	20	—	10	0—0—½—1	1½	3—3—2——2—0	10	—	П сильная	—	—	По окончании стука 120 вторая реакция продолжается еще 15 сек. Затем норма
5	616	—	Звонок	20	5	17	0—0—0—1	1	—	—	7	П сильная	25	64	Норма
5	617	—	»	20	5	2	2—0—0—2	2	—	—	—	П	25	64	

Опыт № 175

3.V.1933 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: за каждые 5 сек.	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: в последействии: всего	Период запаздывания условной двигательной реакции в секундах	Условная двигательная реакция	Безусловный раздражитель в г	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за 30 сек.	Поведение в паузах и примечания
1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8г	8д	9	10	11	12	13
5	451	—	Звонок 0	20	5	3	1 ½—2—½—6	10	—	—	—	П слабая	25	68	Норма
5	—	1	Стук 120	20	—	5	0—5—5—4	15	13—6½—7—7—½—0	34	—	П	—	—	Длительная повторяющаяся вторая реакция, затем норма
5	533	—	Свет 0	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	—	I слабая	25	50	Норма
5	1	—	Стук 60	20	5	5	0—2½—½—0	3	—	—	—	Короткая П, затем сел и отвернулся	25	41	Еду взял не сразу
5	452	—	Звонок 0	20	5	3	5—½—1½—6	13	—	—	—	П; —; П	25	63	Норма
5	—	2	Стук 120	20	—	5	0—1—1—2	4	7—5—4½—0	16½	—	П непрерывно	—	—	По окончании стука 120 некоторое время длится вторая реакция, затем норма
5	534	—	Свет 0	20	5	3	½—0—1½—0	1	—	—	—	I слабая	25	43	Норма
5	2	—	Стук 60	20	5	—	0—0—0—0	0	—	—	—	—сильная и все время	25	60	

сеансе раньше стука 120; только тогда стал, наконец, стук 60 давать стойкий положительный эффект (см. IV и V стадии). Уничтожив перестановкой мест иррадиирующее в пункт стука 60 торможение с пункта стука 120 мы дали перевес пищевому возбуждению и тем, так сказать, «вышибли», наконец, тормозной процесс с этого пункта. А что оно было застойным, а следовательно, с очень длинным «хвостом», говорят самые первые опыты с переделкой (опыт № 175).

Здесь ясно видно, что однократное неподкрепление стука 120 вызвало столь застойный длительный процесс торможения в соответствующем пункте коры, что он не исчез, несмотря и на промежуток времени в 20 мин. и на то, что за это время кора возбуждалась 3 раза и условными, и безусловными пищевыми раздражителями.

Можно было бы думать также о вмешательстве индукции, а именно, что упорное непеределывание стука 60 в положительный объяснялось отрицательной индукцией со стоявшего на более раннем (по времени) месте стука 120 и что эта индукция исчезла после перемены мест стуков, что и вызвало быстрое превращение стука 60 в положительный. Мы, однако, сомневаемся в законности допущения процесса индукции в нашем случае. И вот почему. Во-первых, наличие индукции требует хорошей концентрации нервного процесса, а у нас есть ряд указаний как раз на его иррадиацию. Во-вторых, почему отрицательная индукция с положительного стука 120 не удерживала стук 60 в рамках торможения в период до переделки, когда стук 120 уже во всяком случае должен был быть более концентрированным, чем после начала опытов по переделке, а появилась вдруг с первого же опыта с переделкой? Такое допущение является совершенно непонятным, и потому участие механизма индукции мы в нашем случае отрицаем.

Выводы

1. При постарении собак основные функциональные свойства корковых клеток изменяются, причем эти изменения касаются как тормозного, так и возбудительного процесса.
2. Наиболее характерной чертой является понижение нормальной лабильности, т. е. появление в старческой коре застойности или инертности.
3. Эта инертность сказалась как на раздражительном, так и на тормозном процессах, но на последнем в гораздо более сильной степени, чем на первом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев П. А., Труды физиологических лабораторий акад. И. П. Павлова, т. 1, вып. 1, 1924.—2. Тонких А. В., Труды Общества русских врачей в СПБ, 1911—1912 гг., сентябрь—декабрь.—3. Marinesco et Kreindler, Journal de Psychologie normale et pathologique, XXXI année, № 9—10, 1934.

CONTRIBUTION TO THE CHARACTERSTIC OF THE NERVOUS ACTIVITY OF AN OLD DOG

N. A. Podkopaev

Pavlov Physiological Institute, Academy of Sciences of the USSR

Among the advantages presented by the study of the cerebral hemispheres according to Pavlov's method of Conditioned Reflexes, we must mention the possibility to trace the ontogenesis of the higher nervous activity in a dog from being a puppy to the extreme old age and finally up to its natural death.

Possessing among others a dog aged fourteen the author decided to study upon him the senile alterations undergone by his nervous activity. He chose for the object of his study the investigation of one of the basal functional properties of the cerebral hemispheres, namely—the l a b i l i t y.

As is well known, by «lability of the cortical elements» the Pavlov school understands a more or less pronounced rapidity and readiness in substituting one nervous process for another (for instance, of the excitatory process for the inhibitory one and vice versa). With this object in view the author undertook a simultaneous «conversion» of a pair of opposed conditioned stimuli. Namely: starting from a given experiment he attempted to convert the positive metronome to a negative one, by means of continually presenting it without reinforcement. At the same time the negative metronome to be converted to a positive one was now being continually reinforced.

However, a complete conversion could not be obtained. By these experiments concerned with the conversion of the metronomes it was evidenced that on growing old the dogs undergo a marked alteration of the basal functional properties of their cerebral hemispheres, these alterations refering both to the inhibitory and excitatory processes.

The most outstanding feature of the senile cortex is the decrease of the lability, i. e., the cortical processes become inert. This inertness refers both to the excitatory and inhibitory processes, the latter being the more affected of the two.

ОБ «ИЗНАШИВАЕМОСТИ» НЕРВНЫХ КЛЕТОК

И. Р. Пророков

Из Института физиологии и патологии высшей нервной деятельности Академии наук СССР (директор—акад. И. П. Павлов)

Поступила в редакцию 15.III.1937 г.

Всякому, кто занимался исследованием центральной нервной системы по методу условных рефлексов, этому тончайшему индикатору ее деятельности, прекрасно известна чрезвычайная реактивность корковых элементов. Естественно поэтому ожидать, что, находясь постоянно в работе, этот нервный субстрат сравнительно быстро может утрачивать свою реактивную способность, почему нам казалось бы здесь позволительным сказать, что он может сравнительно быстро «изнашиваться». Работая на собаках, вызывая у них постоянно к деятельности раздражительный и тормозной процессы, приводя их во взаимодействие, часто вызывая довольно трудные столкновения между ними, мы тем самым задаем мозгу собак

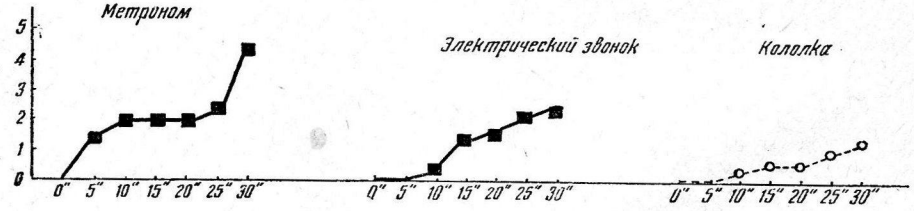


Рис. 1.

весьма трудные, иногда, быть может, непосильные задачи. Имеются вполне реальные показатели, что все наши опыты не проходят даром для животного, если взять тот довольно часто встречающийся за последнее время факт, что в результате таких трудных столкновений раздражительного и тормозного процессов, или, как мы обыкновенно говорим, их «сшибок», у собак наблюдаются своеобразные припадки. Поэтому описываемый нами ниже факт можно трактовать именно с точки зрения постепенной изнашиваемости клеточных элементов коры большого мозга.

Наблюдения касаются самки Негро. Мы приводим протоколы опытов № 147, 184 и 327, чтобы показать ее нормальную работу. Мы видим хорошие рефлексы, нормальные силовые отношения, не всегда, но очень часто полный тормозной процесс (нулевую реакцию) (табл. 1, 2 и 3).

В приведенных опытах ход слюноотделения по 5 сек. совершенно правильный, нарастающий к концу, что видно также из кривых на рис. 1.

На рис. 2 мы видим, что в опыте № 147 первый раз диференцировка на метроном неполная, второй раз она полная; в опыте № 184 она полная; в опыте № 337—правильные силовые отношения.

Работая таким образом, собака решила нам несколько поставленных перед нею вопросов. Но с течением времени рефлексы начали постепенно обнаруживать тенденцию к падению, нарушилась регулярная работа, часто нарушались и силовые отношения между рефлексами на различные по силе раздражители. Для примера приводим опыты № 427 и 439; мы видим, что слюноотделительная реакция—небольшая, в некоторых случаях наблюдались только следы ее, а иногда она даже вовсе отсутствовала (табл. 4 и 5).

Переход на совпадающие рефлексы, отдых, работа с отставлением не всех рефлексов в течение опытного дня, а только одного или двух из них, чтобы устранить трудность запаздывательного торможения,—все это не дало положительного результата в течение 3—4 мес. Тогда мы прекратили

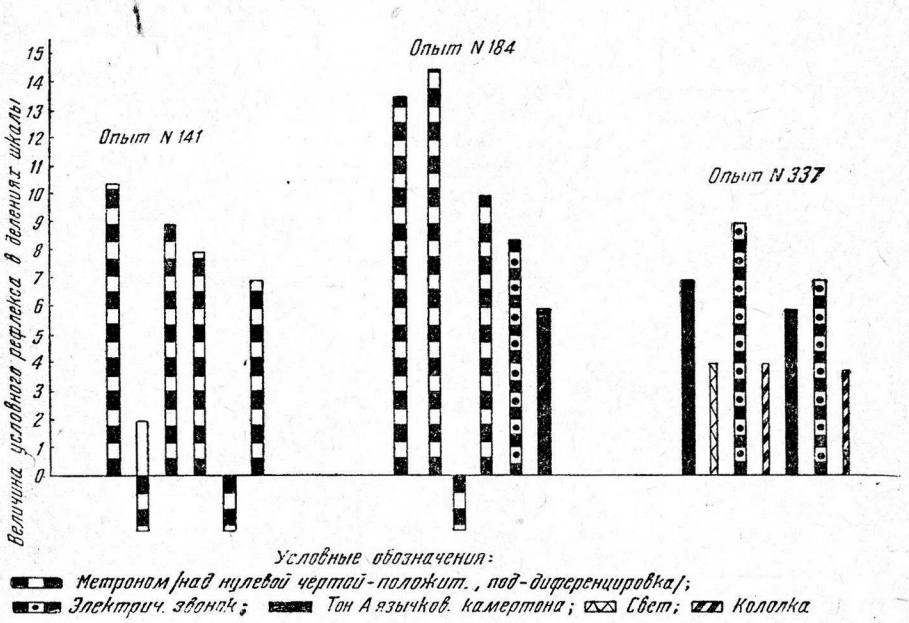


Рис. 2.

применять все старые раздражители и решили перейти к выработке условных рефлексов на совершенно новые раздражители. Рефлексы вырабатались быстро, и собака опять начала регулярно работать, появились силовые отношения между раздражителями.

Для примера приводим опыты № 540, 546 и 922 (табл. 6—8).

Здесь мы должны добавить, что подобный же факт наблюдался в нашей же лаборатории еще другим сотрудником—Н. А. Подкопаевым—на собаке Лохмач. И мы думаем, что этот факт следует толковать, именно как результат изнашиваемости нервных клеток. Ибо, переходя к новым раздражителям, мы тем самым вызвали к деятельности другие нервные клетки и смогли отметить нормальную работу животного. Конечно, это зависит от силы нервной системы: чем она сильнее, тем, очевидно, прочнее корковые элементы, при этом их работоспособность сохраняется долго. У одной из наших собак—Углана, относящейся к сильному типу, несмотря на предъявление ей в течение длительного времени различных трудных задач, условнорефлекторная деятельность протекает нормально. При более слабой нервной системе, к каким, очевидно, относится наша Негро, это изнашивание происходит быстрее.

Таблица 1

Опыт № 147

Негро. Начало опыта в 2 ч. 48 м. 21.II.1924 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя		Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах		Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы		Условная двигательная реакция	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за каждые 120 сек.	Поведение в интервалах
	с подкреплением	без подкрепления		изолированно	совместно с безусловным раздражителем		за время действия условного раздражителя: всего	за каждые 5 сек.			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	465		М—184[1]	30	15	1	10,3	1,5; 2; 0,5; 2; 2,5; 1,8;	+	61,8	Стоит довольно бодро. Ест очень жадно
9		5	М—46[2]	30	—	12	2	2; 1; 0; 0[3];	—	—	Стоит довольно бодро
12	466 467		М—184	30	15	8	9	0; 0; 1; 1,8; 2,2; 4;	+	63	Опустила голову, прикрывает глаза. Ест очень жадно. Ориентировочная реакция
6			М—184	30	15	5	8	0; 0,7; 1,3; 1,5; 2,5; 2;	+	57	То же
11		6	М—46	30	—	—	—	0;0;0;0[3];	—	—	Стоит, опустив голову, отвернувшись
	468		М—184	30	15	15	7	0;0;0;2,5;1,5;3;	+	56,5	

[1] М—184—метроном, 184 удара в 1 мин.
[2] М—46—метроном, 46 ударов в 1 мин.
[3] Слюноотделение по полуминутам.

Таблица 2

Опыт № 184

Негро. Начало опыта в 3 ч. 05 м. 29.IV.1924 г.

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Условная двигательная реакция	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за каждые 120 сек.	Поведение в интервалах
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
6	530		М—184	30	15	2	13,5	1,2;1,8;1,9;2,6;3,3	++	53	Опустила голову. Ест очень жадно
8	531		М—184	30	15	2	14,5	1,5;2;2;2;2,5;4,5	++	58,5	То же
11		31	М—46	30	—	—	—	0;0;0;0	Отр.[3]	—	» »
13	532		М—184	30	15	2	10	1,2;0,4;1; 1,4;2,5;3,5	(++[4]	54,5	» »
7	116		Э.З.[1]	30	15	5	8,5	0; 0,5; 1,5;1,8; 2,2; 2,5	(++	49,5	» »
	140		А[2]	30	15	9	6	0;0;1,8;1,6;1,1;1,5	(+	45	» »

[1] Э. З.—электрический звонок.
[2] А—тон А язычкового камертона.
[3] Отр.—отрицательная двигательная реакция.
[4] Количество ++ указывает на более сильную или слабую положительную пищевую реакцию; со скобкой слева указывает, что реакция слабее.

Примечание. Остальные обозначения см. в табл. 1.

Таблица 3

Опыт № 397

Негро. Начало опыта в 10 ч. 05 м. 23.III.1925

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Условная двигательная реакция	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за каждые 120 сек.	Поведение в интервалах
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
6	299		А	30	25	2	7	0;0,6;0,5;1;1,3; 1,6;2	+	56,5	Стоит бодро. Ест очень жадно
10	75		Св.[1]	30	25	1	4	1;0,2;0,2;1;0,6; 1	—	52	Слегка опустила голову
7	308		Э.З.	30	25	1	9	1,5;1,5;1;1,5;1,3;1,2	++	51	Стоит довольно бодро
9	60		К[2]	30	25	10	4	0;0;1;1;0,5;1,5	+	55	То же
6	300		А	30	25	2	6	0,5; 0,5; 1,2; 1,2; 1,6;1	+	48	» »
5	309		Э.З.	30	25	3	7	1;0,8;1;1,2;1,5;1,5	+	40	» »
	61		К	30	25	5	3,8	0;0,3;0,5;0,6;1; 1,4	+	?	» »

[1] Св.—свет электрической лампочки перед мордой собаки.
[2] К—кололка, кожномеханический раздражитель.

Примечание. Остальные обозначения см. в табл. 1 и 2.

Таблица 4

Опыт № 427

Негро. Начало опыта в 9 ч. 45 м. 5.IX.1925

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Условная двигательная реакция	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за каждые 120 сек.	Поведение в интервалах
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
6	377	/	Э.З.	30	25	10	4,5	0;0; 0,8; 0,8; 1,2; 1,7	+	65,7	Стоит довольно бодро. Ест очень жадно.
5	24		М-92[1]	30	25	—	следы		—	56	Опустила голову. Еду берет не сразу. Ест жадно
7	25		М-92[1]	30	25	20	1,4	0; 0; 0; 0; 0,6; 0,8	+	49	Опустила голову
5	881		М-184	30	25	15	1	0;0; 0; 0,5; 0,1; 0,4	+	47,7	Отвернувшись, опустила голову. Ест жадно
9	170		Св.	30	25	8	5	0; 0,7; 0,8; 1,9; 1; 0,5	(++	39	Опустила голову
6	368		А	30	25	20	0,9	0; 0; 0; 0; 0,6; 0,8	(+	37	» »
4	145		К	30	25	23	0,8	0; 0; 0; 0; 0,6; 0,2	+	46	» »
6		121	М-46	30	—	—	—	0; 0; 0; 0	—	—	Опустила голову; поскуливает
5	378		Э.З.	30	25	15	0,7	0; 0; 0; 0,3; 0,2; 0,2	+	39,8	То же
	171		Св.	30	25	20	1	0; 0; 0; 0; 0,5; 0,5	+	37,5	» »

[1] М-92—метроном, 92 удара в 1 мин.

Примечание. Остальные обозначения см. в табл. 1—3.

Таблица 5

Опыт № 439

Негро. Начало опыта в 10 ч. 42 м. 19.IX.1925

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Условная двигательная реакция	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за каждые 120 сек.	Поведение в интервалах
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
8	379		А	30	25	—	Следы		(+	41	Еду не взяла. Пришлось всыпать в рот
6	898		М-184	30	25	18	2,5	0; 0; 0,5; 0,8; 0,8; 0,4			Довольно бодра. Поскуливает, беспокоится. Ест жадно
9	394		Э.З.	30	25	10	3,3	0; 0; 0,5; 1,2; 0,9; 0,7	(+	39,4	Беспокоится
7	181		Св.	30	25	—	Следы		—	53	»
6	380		А	30	25	—	0		—	42,5	Опустила голову
	899		М-184	30	25	—	0		—	45	

Примечание. Все обозначения см. в табл. 1—4.

Таблица 6

Опыт № 540

Негро. Начало опыта в 9 ч. 24 м. 30.I.1926

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Условная двигательная реакция	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за каждые 120 сек.	Поведение в интервалах
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
6	38		Тр.[1]	30	30	3	10,5	0,5;0,8;2,7;1,5;2;2	+++	69	Стоит бодро. Ест очень жадно
8	11		Х[2]	30	30	5	3,8	0;1;0,7;0,7;0,6;0,8	—	68,2	То же
10	26		Ч[3]	30	30	3	2,8	0,8;0,2;0,2;0,4;1;0,2	—	77,2	» »
9		9	$Ч_2$[4]	30	—	2	2	0,5;0,5;0,5;0,5;0;0;1;0;0[7]	(+	—	» »
7	34		Б[5]	30	30	4	6	0,5;0,8;0,7;1,2;1,5;1,3	+	74	» »
5	16		б[6]	30	30	10	4,5	0;0;0,8;1,2;1,6;0,9	+	73,5	» »
	12		Х[2]	30	30	10	1,8	0;0;0,6;0,4;0,3;0,5	+	?	» »

[1] Тр.—треск.
[2] Х—холодовый раздражитель.
[3] Ч—чесалка, почесывание кожи двигающейся кисточкой на бедре.
[4] $Ч_2$—диференцировка к чесалке по месту на плече.
[5] Б—сильное булькание.
[6] б—слабое булькание.
[7] Слюноотделение—по 5 сек. до знака ‖, дальше по полуминутам.

Таблица 7

Опыт № 546

Негро. Начало опыта в 9 ч. 31 м. 8.II.1936

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Условная двигательная реакция	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за каждые 120 сек.	Поведение в интервалах
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
9	42		Б	30	30	2	10	1; 1,5; 2; 2; 1,5; 2	+	69	Стоит бодро
7	17		Х	30	30	10	1,1	0; 0; 0,7; 0,4; 0; 0	(+	70	» »
6	20		б	30	30	5	5,8	0; 1,3; 0,9; 1,2; 1,2; 1,2	(+	73,2	» »
5	44		Тр.	30	30	3	9,5	0,8; 1,2; 1; 1,7; 2; 2,7	++	68,5	» »
8	32		Ч	30	30	3	5,5	0,5; 1; 1; 0,9; 1,1; 1	+	71,2	» »
10		14	$Ч_2$	30	—	3	3,8	0,5;0,5;0,3;0,2;0,8;1,5	—	—	» »
	45		Тр.	30	30	4	6	0,4; 1,6; 0,8; 0,8; 1,4; 1	++	67	» »

Примечание. Обозначения см. в табл. 6.

Таблица 8

О п ы т № 922

Негро. Начало опыта в 10 ч. 54 м. 6.I.1928

Интервал между раздражителями в минутах	Порядковый номер применения условного раздражителя: с подкреплением	Порядковый номер применения условного раздражителя: без подкрепления	Условные раздражители	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: изолированно	Продолжительность применения условного раздражителя в секундах: совместно с безусловным раздражителем	Период запаздывания условного слюнного рефлекса в секундах	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: всего	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы: за время действия условного раздражителя: за каждые 5 сек.	Условная двигательная реакция	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы за каждые 120 сек.	Поведение в интервалах
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
6	9		О[1]	30	30	3	7,5	0,5; 1,2; 1,8; 1; 1,5; 1,5	+	69	Стоит довольно бодро. Слегка опустила голову. Ест очень жадно
7	277		Ш[2]	30	30	2	11,5	2; 1,5; 1,7; 2; 1,8; 2,5	++	63,5	
9	432		Ч	30	30	3	6,3	0,7; 1,3; 0,6; 1,4; 1; 1,3	+	60	
6	486		Тр.	30	30	3	11	1,2; 1,8; 1,8; 2; 1,7; 2,5	+	63	
	454		Б	30	30	3	10,3	1,1; 1,7; 1,4; 1,6; 2,4; 2,1	+	62	

[1] О—изменение общего освещения камеры.
[2] Ш— шум.

Примечание. Остальные обозначения см. в табл. 6.

ÜBER DIE ABNUTZUNG VON NERVENZELLEN

I. R. Prorokow

Aus dem Institut für Physiologie und Pathologie der höheren Nerventätigkeit, Akademie der Wissenschaften der UdSSR (Direktor:— I. P. Pawlow, Mitglied der Akademie)

Für jeden Forscher, der die Tätigkeit der Grosshirnrinde untersucht, ist die ausserordentliche Reaktionsfähigkeit der Rindenzellen eine bekannte Tatsache. Es ist daher nicht weiter verwunderlich, dass man auf eine verhältnismässig rasche «Abnutzung» dieser Zellen gefasst sein muss, wenn man sie ständigen funktionellen Anforderungen aussetzt und insbesondere, wenn man durch Gegenüberstellung von Erregungs- und Hemmungsprozessen schwierige Kollisionen veranlasst. Die nachstehend beschriebenen Beobachtungen lassen sich in diesem Sinne ausdeuten. Die Befunde wurden an dem Hund «Negro» erhoben. Der Hund bildete rasch bedingte Reflexe aus und arbeitete gut, indem er richtige Intensitätsverhälthnisse aufwies und mit Hemmungsreizen meist, wenn auch nicht immer, fertig wurde. Der Hund bewältigte auf diese Weise eine Reihe von Anforderungen, die an sein Nervensystem gestellt wurden. Mit der Zeit traten aber Störungen in der Regelmässigkeit der Arbeit auf; die Intensitätsverhältnisse wurden verwischt. Die vorgenommenen Massnahmen—Übergang zu gleichgerichteten Reflexen, Ruhe usw.—blieben während 4 Mon. erfolglos. Als aber daraufhin alle alten Reize fortgelassen wurden und ganz neue Reize zur Anwendung gelangten, stellte sich die tadellose, regelrechte Arbeit des Tieres wieder her. Da wir durch Einbeziehung von neuen Nervenzellen bei dem Hunde wieder normale Arbeit des Nervensystems erzielt hatten, sind wir der Meinung, dass das Versagen der Funktion der alten Rindenzellen durch deren «Abnutzung» verursacht war.

УСЛОВНЫЙ ДВИГАТЕЛЬНЫЙ ПИЩЕВОЙ РЕФЛЕКС У СОБАК ИЛИ БЕЗ ДВИГАТЕЛЬНОГО, ИЛИ БЕЗ КОЖНОГО АНАЛИЗАТОРА

И. С. Розенталь

Из физиологического отдела имени акад. И. П. Павлова Ленинградского филиала ВИЭМ

Поступила в редакцию 25.X.1936.

При удалении двигательной области коры больших полушарий у собак одни исследователи, как, например, Бехтерев, пришли к заключению о невозможности восстановить или образовать условный двигательный рефлекс подачи лапы, а другие исследователи, как, например, Goltz, при удалении одного полушария получили противоположные экспериментальные данные.

Протопопов у собаки после частичной экстирпации двигательной области и позже у собак или без кожного, или без двигательного анализатора

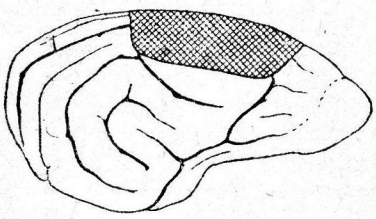


Рис. 1. Удален заштрихованный участок с обеих сторон. Кабил.

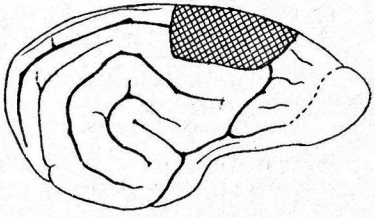


Рис. 2. Удален заштрихованный участок с обеих сторон. Кейо.

не мог выработать условных двигательных оборонительных (электрокожных) рефлексов, в то время как Lashley получал у крыс после подобных экстирпаций сложные двигательные условные рефлексы при лабиринтном методе. Таким образом, вопрос этот, имеющий значение и для понимания структуры корковых центров, и для понимания явлений замещения выпавших функций, остается без всеобщего признания, что и побудило нас заняться им.

Наша работа выполнена на двух собаках без двигательного анализатора и на двух собаках без кожного анализатора методом условного двигательного пищевого рефлекса подачи лапы на словесный приказ—«правую». Подробности этой методики приведены нами в предыдущей работе.

К а б и л. Gyrus centralis anterior et gyrus centralis posterior, частично gyrus suprasylvius anterior (по Ellenberger и Baum) с частью лобной и теменной долей (рис. 1) удалены в глубину до белого вещества сначала с правой стороны, а через месяц—с левой. К выработке условного рефлекса приступлено было через 5½ мес. после второй операции. К этому времени расстройства координации движений еще оставались. Передние и задние лапы собаки при быстрых движениях на гладком полу разъезжались вперед, назад и в стороны.

К е й о. Gyrus centralis anterior, gyrus centralis posterior и частично gyrus suprasylvius anterior с частью лобной доли (рис. 2) удалены в глубину до белого вещества одновременно и справа, и слева[1]. Через 2 мес. после операции мы начали вырабатывать условный рефлекс. Двигательные расстройства того же характера, но в меньшей степени, оставались и у этой собаки.

М а л ь ч и к. Одновременно и справа, и слева удалены в глубину до белого вещества gyrus suprasylvius anterior, ectosylvius anterior, sylviacus anterior (рис. 3). Через 4 мес. после операции начата была выработка условного рефлекса. К этому времени расстройства движений еще оставались. На гладком полу при быстрых движениях у собаки разъезжались и передние, и задние лапы, последние—в бо́льшей степени (запутавшуюся в цепи лапу не может высвободить). Все это указывает на утрату точной сигнализации со стороны кожного рецептора.

Т о б и к. Удалены в глубину до белого вещества gyrus suprasylvius anterior, ectosylvius anterior (рис. 4) сначала справа, а через $3^1/_2$ мес.

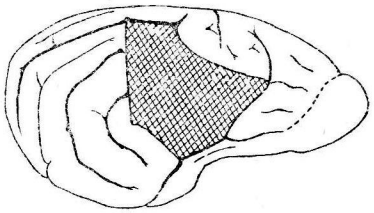


Рис. 3. Удален заштрихованный участок с обеих сторон. Мальчик.

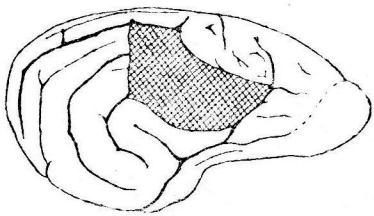


Рис. 4. Удален заштрихованный участок с обеих сторон. Тобик.

и слева. Через 2 мес. после второй операции начата была выработка условного рефлекса. К этому времени бросающихся в глаза расстройств движений не отмечается.

У двух пар этих собак удаление то большего, то меньшего количества мозговой ткани произведено намеренно, с целью проследить влияние такого удаления на скорость, прочность и точность образования условного рефлекса.

Результаты опытов представлены в нижеследующих таблицах, в которых 0 означает отсутствие рефлекса, + в двух графах—подачу собакой сразу обеих передних лап, цифры 1 и 2 около плюсов—порядок подачи лап, буква «а» рядом с плюсами показывает, что реакция была абортивной: собака поднимала лапу немного от пола или иногда только двигала лапой неуверенно, не поднимая ее от пола совсем, ?—означает трудность установления рефлекса вследствие или игры, или общего возбуждения собаки. Совпадающий условный рефлекс значит, что вслед за словом «правую» экспериментатор сразу же брал в руку лапу и быстро давал еду в подкрепление рефлекса.

Из представленного материала совершенно очевидно, что, несмотря на полное удаление или двигательной, или кожной области коры мозга, условный двигательный рефлекс подачи лапы во всех случаях образовался. При этом у Кабила и Мальчика этот рефлекс остался недифференцированным, т. е. собаки давали сначала одну, а затем быстро и другую лапу, а у Кейо и Тобика условный рефлекс выработался дифференцированным, т. е. эти собаки на словесный приказ «правую» давали точно только одну правую лапу.

[1] В работе Э. Э. Асратяна ошибочно указано несколько большее удаление у Кейо мозгового вещества, что, однако, не имеет значения для выводов из его опытов.

Таблица 1

Кабил. Выработка условного рефлекса подачи лапы на слово «правую»

Порядковый № условного раздражителя	Условный рефлекс подачи лап		Порядковый № условного раздражителя	На опыте присутств. И. П. Павлов. Условный рефлекс подачи лап		Порядковый № условного раздражителя	Условный рефлекс подачи лап		Порядковый № условного раздражителя	Условный рефлекс подачи лап	
	левой	правой		левой	правой		левой	правой		левой	правой
1	0	0	21	+1	+2	101	+2	+1	171	+2	+1
2	0	0	22	+1	+2	102	+1	+2	172	0	+
3	0	0	23	+1	+2	103	0[1]	0[1]	173	+2	+1
4	0	0	24	+1	+2	104	+2	+1	174	+2	+1
5	0	0	25	+1	+2	105	+2	+1	175	+2	+1
						«Просил» и правой и левой лапами					
6	0	+	26	+2	+1	106	+2	+1	176	0	+
7	+2	+1	27	+1	+2	107	+2	+1	177	0	+
8	+1	+2	28	+1	+2	108	0[1]	0[1]	178	+2а	+1
9	0	0	29	+1	+2	109	+2	+1	179	+2	+1
10	0	+	30	+1	+2	110	+2	+1	180	0	+
11	?	?	31	?	?	121	+1	+2	191	+2	+1
12	+2	+1	32	+	+	122	+1	+2	192	+2	+1
13	+2	+1	33	+1	+2	123	0	+	193	0	+
14	+1	+2	34	+1а	+2	124	0	+	194	+2	+1
15	+1	+2	35	?	?	125	+1	+2	195	+2	+1
16	+1а	+2	36	+1	+2	126	0	+	196	+2	+1
17	+2а	+1	37	+1а	+2	127	+1а	+2	197	+2	+1
18	+1	+2	38	+1а	+2	128	+1	+2	198	+2	+1
19	+2	+1а	39	+2	+1	129	+1	+2	199	+2	+1
						«Просил» левой лапой					
20	+2	+1а	40	+1а	+2	130	0	+	200	+2	+1

[1] Разъехались вперед и назад передние и задние лапы

Таблица 2

Кейо. Выработка условного рефлекса подачи лапы на слово «правую»

Порядковый № условного раздражителя	Условный рефлекс подачи лап		Порядковый № условного раздражителя	Условный рефлекс подачи лап		Порядковый № условного раздражителя	Условный рефлекс подачи лап	
	левой	правой		левой	правой		левой	правой
1	0	0	21—26	Совп. усл. рефл.		49—50	Совп. усл. рефл.	
2	0	0	27	0	0	51	+	+
3	0	0	28	Совп. усл. рефл.		52	0	0
4	0	0	29	+1	+2	53	0	0
5	0	0	30—33	Совп. усл. рефл.		54	0	0
6	0	0	34	0	0	55	0	0
7	0	0	35	0	0	56	+	0
8	0	0	36	0	0	57	+1	+2
9	0	0	37—41	Совп. усл. рефл.		58	+	0

Таблица 2 (продолжение)

Порядковый № условного раздражителя	Условный рефлекс подачи лап		Порядковый № условного раздражителя	Условный рефлекс подачи лап		Порядковый № условного раздражителя	Условный рефлекс подачи лап	
	левой	правой		левой	правой		левой	правой
«Просил» привскакиванием								
10	0	0	42	0	0	59	0	+
11	0	0	43	0	0	60	0	0
12	0	+	44	0	0	121	0	+
13	+1	+2	45	Совп. усл. рефл.		122	0	+
14	+1	+2	46	0	0	123	0	+
15	0	+	47	0	0	124	0	+
16	+1	+2	48	0	+	125	0	+
17	+1	+2				126	0	+
						«Просил» правой лапой		
18	+1	+2				127	0	+
19	0	0				128	0	+
						«Просил» правой лапой		
20	+2	+1				129	0	+
						130	0	+

Таблица 3

Мальчик. Выработка условного рефлекса подачи лап на слово «правую»

Порядковый № условного раздражителя	Условный рефлекс подачи лап		Порядковый № условного раздражителя	Условный рефлекс подачи лап		Порядковый № условного раздражителя	Условный рефлекс подачи лап		Порядковый № условного раздражителя	Условный рефлекс подачи лап	
	левой	правой		левой	правой		левой	правой		левой	правой
1—29	0	0	52	+1	+2	141	+1	+2	181	+2	+1
30	?	?	53	+1	+2	142	+1	+2	182	+1	+2
31	?	?	54	+	+2	143	+2	+1а	183	+2	+1
32	?	?	55	?	?	144	+2	+1	184	+2	+1
33	?	?	56	+1	+2	145	0	+	185	+1	+2
34	+1	+2	57	+1	+2	146	0	+	186	+1	+2
35—39	?	?	58	+2	+1а	147	+1	+2	187	+1	+2
40	+1	+2	59	+1	+2	148	+1	+2	188	+1	+2
41	0	0	60	+2	+1	149	+1	+2	189	+1	+2
42	0	0	101	?	?	150	+2	+1	190	0	+
43	+1	+2	102	?	?	161	+2	+1	191	+1	+2
44	+1	+2	103	+1	+2	162	+2	+1	192	+2	+1
45	0	+а	104	+2	+1	163	+2а	+1	193	+2	+1
46	0	+	105	+2	+1	164	+1	+2	194	+1	+2
47	+1	+2	106	+2	+1	165	+2	+1	195	+1	+2
48	+1	+2	107	+2	+1	166	+2	+1	196	+2	+1
49	0	+	108	+2	+1	167	0	+	197	+2	+1
50	+1	+2	109	+2	+1	168	+1	+2	198	0	+
51	+	+	110	+1а	+2	169	+2	+1	199	+2	+1
						170	+1	+2	200	+2	+1

Таблица 4

Тобик. Выработка условного рефлекса подачи лапы на слово «правую»

Порядковый № условного раздражителя	Условный рефлекс подачи лап		Порядковый № условного раздражителя	Условный рефлекс подачи лап		Порядковый № условного раздражителя	Условный рефлекс подачи лап		Порядковый № условного раздражителя	Условный рефлекс подачи лап	
	левой	правой		левой	правой		левой	правой		левой	правой
1—13	0	0	61	+1	+2	91	+	+	121	+	+
14	0	+	62	+2	+1	92	+	+	122	0	+a
									«Просил» правой лапой		
15	+1a	+2a	63	0	+	93	+a	0	123	0	+a
			«Просил» и правой, и левой лапами								
16	0	+	64	0	+	94	0	+a	124	0	+a
17	0	+	65	0	+	95	+a	0	125	0	+a
									«Просил» правой лапой		
18	0	0	66	?	?	96	0	+a	126	+	+
19	0	+a	67	0	+a	97	+1a	+2	127	+1	+2
			«Просил» правой лапой								
20	+	0	68	+1	+2	98	0	+a	128	+2	+1
51	0	+	69	0	+	99	0	+a	129	+	+
52	?	?	70	0	+	100	0	+a	130	0	+a
53	?	?	71	?	?	101	0	+a	131	0	+
54	+a	0	72	+	0	102	0	+a	132	0	+
55	0	+a	73	+1	+2	103	+	+	133	0	+
									«Просил» правой лапой		
56	?	?	74	0	+a	104	+	+	134	0	+
57	0	+a	75	0	0	105	0	+	135	0	+a
58	+1a	+2a	76	0	0	106	0	+a	136	0	+a
59	0	+a	77	0	0	107	0	+a	137	0	+
60	0	+a	78	0	0	108	0	+a	138	0	+
			79	0	0	109	0	+a	139	0	+
			80	0	+	110	0	+a	140	0	+

У Кабила и Мальчика прогресс к концу наших опытов наступил только в том, что они стали давать сначала правую лапу, подавая затем сразу же и левую. У Кейо диференцированный условный рефлекс установился с 121-го сочетания, а у Тобика—с 130-го сочетания. У нормальных собак, как правило, тот же рефлекс образуется после 20—30 сочетаний. Эти опыты указывают лишний раз на особенно тесную функциональную связь между кожным и двигательным анализаторами как в силу постоянной тренировки в совместной работе, так и вследствие вклинивания элементов одного анализатора в другой. Значение кожного анализатора для образования условного двигательного рефлекса подчеркивается опытами на Тобике. Отсюда нам понятно расхождение в выводах наших и Красногорского. В опытах последнего на Волчке—собаке без кожной области—кожные условные слюнные рефлексы, хотя и с запозданием, восстановились, что вполне соответствует нашим опытам на Тобике. А в его опытах на Циклопе—собаке без двигательной области—условный двигательный рефлекс из акта сгибания после операции не мог быть отчетливо и постоянно констатированным, что противоречит нашим опытам на Кейо. Для получения условного, и именно двигательного, рефлекса Красногорский угашал по 3—5 раз в опыт условный рефлекс с кожи, которая

неизменно участвует в акте сгибания. И тогда натурально, что угасательное торможение или последовательное торможение от угасания кожного рефлекса задерживало двигательный условный рефлекс. Понять противоречивость наших результатов с результатами опытов Протопопова не представляется возможным за отсутствием подробных, протокольных данных в его работах. Отметим только: 1) что Асратян, повторивший опыты Протопопова на Кейо, получил положительный результат; 2) что Протопопов в диссертационной работе восстановление условного оборонительного рефлекса после удаления двигательной области с обеих сторон у одной собаки относит за счет неполноты удаления серого вещества и 3) что при удалении левой двигательной области у другой собаки этот автор не мог восстановить условный оборонительный двигательный рефлекс в правой лапе, что противоречит существованию гомолатеральной иннервации.

Теперь встает вопрос, за счет чего, каких элементов коры мозга образуется условный двигательный рефлекс после удаления двигательной области: за счет ли специфических для каждого анализатора (и в нашем случае двигательного) рассеянных элементов, существование которых, кроме ядерной части центра, выдвинул И. П. Павлов на основании большого экспериментального материала, добытого по методу условных рефлексов, или за счет любой части оставшейся коры, как настаивает Lashley, отвергая всякую локализацию и считая, что вся кора идентична. Откладывая обсуждение этого вопроса до следующей работы совместно с К. С. Абуладзе, в которой мы представим дополнительный материал, заметим здесь только, что наши опыты говорят в пользу положения, выдвинутого И. П. Павловым. Разница в удаленной мозговой ткани у каждой пары наших собак только в одной извилине. А разница в образовании условного рефлекса огромная. Если прав Lashley, то почему же у Кабила и Мальчика не выработался дифференцированный условный рефлекс за счет $^3/_4$ оставшейся коры мозга? Наличие же в коре в каждом центре, кроме ядерной части, еще и рассеянных элементов объясняет такую разницу, так как легко себе представить, что рассеянные элементы, будучи анатомически организованы проще, выполняют и функцию более простую или грубую. Ядерная же часть анализаторов у Кабила и Мальчика удалена в большем размере, чем у Кейо и Тобика.

Замещение выпавших функций после операций или повреждений мозга так же легко понимается с точки зрения существования рассеянных корковых элементов.

Представляли бы, конечно, интерес для данной работы собаки с удаленными и двигательным, и кожным анализаторами. К сожалению, у таких собак, по исследованиям Демидова, Сатурнова и Кураева, наступает атрофия и затылочной, и височной областей коры больших полушарий.

Отметим в заключение, что образование неточного, недифференцированного условного рефлекса у Кабила и Мальчика находится в соответствии с бо́льшим расстройством у них координированных движений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асратян Э. А., Физиологический журнал СССР, *XVII*, № 6, 1934.—2. Бехтерев В. М., Основы учения о функциях мозга, вып. VI, стр. 800, 804, 806, 1906.—3. Демидов В. А., Дисс., СПБ, 1909.—4. Красногорский Н. И., Дисс., СПБ, 1911.—5. Кураев С. П., Дисс., СПБ, 1912.—6. Lashley K. S., Мозг и интеллект, перев. с англ., 1933.—7. Павлов И. П., Лекции о работе больших полушарий головного мозга, стр. 294, 1927.—8. Протопопов В. П., Дисс., СПБ, 1909.—9. Протопопов В. П., Современ. психоневрология, № 1, 1931.—10. Розенталь И. С., Физиологический журнал СССР, *XXI*, № 2, 1936.—11. Сатурнов Н. М., Дисс., СПБ, 1911.

DER BEDINGTE MOTORISCHE FÜTTERUNGSREFLEX BEI HUNDEN NACH DER EXSTIRPATION DES BEWEGUNGS- BEZW. HAUT-ANALYSATORS

J. Rosenthal

Aus der I. P. Physiol. Pawlow Abt. der
Leningrader Filiale des Inst. f. exper. Med.
der U. d. S. S. R.

Verf. hat vier Hunde untersucht mit Hilfe der Methodik der bedingten motorischen Fütterungsreflexe: Reichen der Vorderpfote auf das Wortsignal «rechte»; bei zwei Hunden—«Kabil» und «Keio»—waren die motorischen Zonen der Grosshirnrinde beiderseits entfernt; bei zwei Hunden—«Malschik» und «Tobik» waren die Zonen der Grosshirnrinde für Hautreize exstirpiert; beim Hunde «Kabil» waren die motorischen Zonen in einem grösseren Masse entfernt als bei «Keio», und beim Hunde «Malschik» war der Umfang der zerstörten Hautzone grösser als bei «Tobik». Einige Monate nach der Exstirpation der entsprechenden Rindengebiete der zweiten Hemisphäre wiesen die Hunde «Kabil» und «Malschik» bedeutend stärkere Störungen der koordinierten Bewegungen auf als die beiden anderen Tiere. Dementsprechend war bei den genannten Versuchstieren auch der motorische bedingte Reflex, der sich bei allen 4 Hunden hat ausbilden lassen, weniger genau und undifferenziert: am Ende der Untersuchungsperiode reichten die Hunde «Kabil» und «Malschik» auf unseren Befehl hin («rechte») bald die linke bald aber die rechte Pfote, während bei den zwei anderen Versuchstieren durch dasselbe Reizsignal stets eine richtige Reaktion hervorgerufen wurde (Reichen der rechten Pfote).

Die Ergebnisse unserer Untersuchung können als eine Bestätigung der Richtigkeit der Ansicht I. P. Pawlow's über die Funktion der Nervenzentren betrachtet werden, nämlich, dass das Gehirnende eines jeden Analysators aus einem «Kernteil» und einer Masse von zerstreuten Nervenelementen besteht; dem komplizierteren Bau des Kernteils eines Analysators entspricht eine vollkommenere und feinere Funktionsfähigkeit; die Struktur der in der Grosshirnrinde zerstreuten Nervenelemente des entsprechenden Analysators ist unvergleichbar einfacher, weshalb auch ihre Leistungsfähigkeit geringer und weniger vollkommen ist. Von diesem Standpunkt ausgehend, kann man gut verstehen, warum bei den Hunden «Kabil» und «Malschik» dem bedingt reflektorischen Reichen der rechten Pfote die nötige Genauigkeit und Beständigkeit fehlte,—bei diesen Tieren war die Zerstörung des Kernteils des motorischen bezw. Hautanalysators eine bedeutend umfangreichere als bei den zwei anderen Versuchshunden. Der Umstand, dass die nach der Läsion der Grosshirnrinde ausfallenden Funktionen sich allmälig wiederherstellen, ist von dem erwähnten Standpunkte ebenfalls gut begreiflich.

О ДЕЙСТВИИ КАМФОРЫ

В. В. Савич

Из отдела фармакологии Ленинградского филиала ВИЭМ

Поступила в редакцию 14.IX.1936

В то время как практические врачи издавна видели стимулирующее действие камфоры, фармакологи в своих опытах отмечали обычно угнетающие эффекты от нее. Потрачено много усилий, много остроумия, чтобы как-нибудь объяснить благоприятные терапевтические эффекты камфоры. Отсюда понятно отрицательное отношение к камфоре Winterberg, который видел всего лишь падение давления от камфоры (подъемы наблюдались лишь во время судорожных припадков). Cushny характеризовал действие камфоры следующими словами: «единственное изменение в циркуляции, наблюдаемое после введения камфоры,—это легкое расширение сосудов, если, конечно, не введены дозы, способные вызвать судороги».

Как раз эта яркая формулировка Cushny заставила наш отдел вновь заняться этим вопросом. Слишком велик был разрыв между ежедневным лечебным опытом и фармакологическим освещением этого вопроса. И тут я прежде всего должен с глубоким чувством благодарности отметить эту резкую формулировку Cushny, ибо только очень крупному человеку выпадает на долю стимулировать развитие данной отрасли даже своими, если хотите, ошибочными тезисами: этот странный на первый взгляд результат получается лишь потому, что вопрос трактуется с беспощадной откровенностью и прямотой, без всяких фиговых листочков, которые часто прикрывают наше незнание пустыми словами и этим отпугивают от трудных проблем. Вот что является стимулом к новым работам и, следовательно, к новым успехам!

Неудовлетворительность наших знаний о действии камфоры вызывала все новые и новые работы. Blume (1926) показал повышение рефлексов вплоть до тетанических судорог у декапитированной кошки. Таким образом, вновь подтвержден результат, полученный Шульгиным (1891) в лаборатории И. П. Павлова (повышение давления от введения Ol. camphorati у собаки после перерезки спинного мозга под продолговатым). Bijlsma (1926) получил медленный и продолжительный подъем давления от внутривенного введения солевого раствора, насыщенного камфорой, но при декапитации или эфирном наркозе эффекта не было. Отсюда автор относит подъем давления за счет действия на сосудистые центры. К тому же выводу приходит Duerberg (1930). Этот автор вводил тонкую эмульсию камфоры в вену кошкам, причем при глубоком наркозе хлороформом и эфиром, хлоралом, производными барбитуровой кислоты камфора не давала подъема давления, зато при хлоралозе и децеребрации введение эмульсии сперва давало заметное, но скоро проходящее падение давления, а затем наступал длительный подъем на 30—60 мм рт. ст. Автор отмечает, что исходный уровень давления играет большую роль: при исходном давлении

в 150 мм не наблюдалось заметных изменений давления, а при 60—100 мм обычно получались наибольшие подъемы. Подводя итоги своим результатам, автор относит подъем давления за счет влияния через сосудистые центры, поэтому при глубоком наркозе эффекта и нет. Итак, влияние камфоры на центральную нервную систему (ц. н. с.) все-таки признавалось в последнее время большинством авторов.

Относительно сердечной деятельности точно так же в литературе много противоречий и неясностей. Wieland (1921) считал влияние камфоры следствием изменения поверхностного натяжения и потому неспецифическим действием, а Junkman (1923) относит камфору даже к парализующим сердце ядам. Правда, были авторы (Boehme), которые видели улучшение работы сердца от камфоры, особенно ярко это сказывалось после предварительного отравления сердца, ухудшающего его работу. Тетерин видел стимуляцию изолированного сердца при медленном и постепенном повышении концентрации камфоры в пропускаемой жидкости.

Итак, стимуляция ц. н. с. камфорой получила подтверждение с разных сторон. Совершенно понятно улучшение дыхания от нее, особенно после предварительного угнетения, например, морфином (Кузнецов). Совершенно ясно, что сосудодвигательный центр тоже стимулируется. Что же касается непосредственного действия на сосудисто-сердечный аппарат, то долго не было убедительных доказательств. Заслугой Баранова и Сперанской-Степановой из нашего отдела является то, что они выработали простой прием, с помощью которого можно легко получить большие подъемы давления. Для этого требовалось вводить камфору в артерию конечности, так как при внутривенном введении получалось только падение. Самое важное в их опытах было получение подъемов и после полного разрушения ц. н. с. Уже сама величина подъема—с 45 до 170 мм рт. ст.—ясно говорит, что это нельзя отнести только за счет улучшения работы сердца.

Но и специально поставленные опыты показали даже ухудшение работы сердца во время начала подъема давления, и лишь потом работа сердца улучшилась, так что вернее считать улучшение работы сердца следствием подъема давления, чем наоборот, тем более, что камфора расширяет коронарные сосуды и этим достигается лучшее снабжение его кровью, особенно при повышении давления (Лихачева).

Эта часть работы подвергалась суровой критике со стороны Кадыкова и Левина и одного Кадыкова. По этим авторам, подъем давления при введении камфоры в артерию зависит только от рефлекторных воздействий и исчезает при денервации конечности, в которую вводят камфору. Ввиду этих объяснений Горбунова-Николаева и я вновь повторили эти опыты, причем было произведено полное разрушение мозга и кроме того перерезка n. ischiadici и n. cruralis для избежания каких-либо аксонрефлексов. Введение камфоры подняло давление с 24,5 до 165 мм рт. ст. (неопубликованные опыты). Итак, я вправе считать, что объяснение, данное Кадыковым и Левиным, совершенно не соответствует фактическим отношениям.

Встает вопрос о механизме поднятия давления после камфоры. Опыты над изолированными органами показывают скорее увеличение протекания жидкости. Для решения этого вопроса Баранов и Сперанская-Степанова предприняли опыты с регистрацией объемов различных органов на фоне действия гистамина, пептона, отчасти больших доз кураре. Последнее было взято лишь потому, что Winterberg утверждал, будто бы подъем давления от камфоры зависит от судорог, поэтому у кураризованных животных он не видал его. Большие дозы кураре вызывали резкое падение давления, причем объем селезенки значительно увеличивался; камфора, введенная в артерию, вызывала подъем с соответственным уменьшением объема селезенки. Интересны опыты на фоне гистаминного

и пептонного шоков. И тут происходил подъем давления с уменьшением объема внутренних органов. Любопытная подробность: чем сильнее в данном опыте расширялся объем данного органа от гистамина или пептона, тем сильнее он уменьшался под влиянием камфоры. Чаще всего, но не всегда, заметно сокращались объемы селезенки, затем печени, кишок, а объем конечности не менялся.

Следует отметить курьезную критику этих опытов со стороны Кадыкова и Левина. В своих очень интересных опытах эти авторы обычно отмечают подъем давления от камфоры, идущий параллельно уменьшению объема конечности. Отвергая значительную роль внутренних органов для повышения давления от камфоры, Кадыков исключил внутренние органы из кровообращения, и все-таки камфора повышала давление в этих условиях. Этими опытами упомянутые авторы думали опровергнуть данные Баранова и Сперанской-Степановой о роли внутренних органов в деле поднятия давления от камфоры. Однако они совершенно не учли, что Баранов и Сперанская-Степанова исследовали изменения объемов внутренних органов на фоне сосудистого шока от гистамина или пептона. Как раз в этих условиях Dale и Richards в своих классических опытах показали, что объемы конечностей изменяются весьма незначительно, тогда как объемы внутренних органов—очень сильно.

Таким образом, опыты Баранова и Сперанской-Степановой прекрасно согласуются с этими опытами школы Dale. Камфора действует именно на те самые органы, которые наиболее расширяются от группы гистамина. А с другой стороны, это может служить указанием и на объект действия камфоры: она является антагонистом «капиллярных ядов»—вот другой важный вывод, полученный Барановым и Сперанской-Степановой.

Все-таки остается открытым вопрос о механизме действия при введении в артерии. Дело в том, что и спирт и эфир сами по себе действуют аналогичным образом, только их эффект скорее прекращается при повторных введениях, а камфора продолжает повышать давление и при многократных введениях (Сперанская-Степанова). Эти факты легче объяснить возникновением или по крайней мере поступлением в кровь активных веществ, действующих на капилляры, причем надо предполагать их образование в тканях и из тканей, а не путем превращения введенных веществ. Спирт, эфир, камфора, ментол и т. д. могут дать подъем при внутриартериальном введении, и после разрушения ц. н. с. одинаковое действие оказывают очень разнообразные вещества.

Однако вопрос об участии капилляров оставался открытым. Опыты Heimberger дали отрицательный результат у человека. Золотову удалось наблюдать под влиянием камфоры более длительное сохранение самостоятельных сокращений сосудов. Заслугой Михеева является то, что он поставил задачей экспериментально подойти к этому вопросу. Опыты ставились на летних лягушках с разрушением мозга; потом присоединяли и перерезку n. ischiadici для избежания аксонрефлексов. Наблюдалась под микроскопом сеть сосудов на плавательной перепонке задних лапок. Сперва наблюдалась сильно расширенная сеть сосудов от разрушения мозга. Под действием камфоры происходило через 1—$1^1/_2$ часа значительное исчезание капиллярной сети, а просвет артерии даже увеличивался; максимум действия был через 2—$2^1/_2$ часа, когда иногда почти исчезала капиллярная сеть.

Итак, непосредственное наблюдение капилляров обнаружило закрытие их просвета под влиянием камфоры, причем роль ц. н. с. и надпочечников была вполне исключена. Таким образом, опыты Михеева, дополняя данные Баранова и Сперанской-Степановой, хорошо с ними согласуются и объясняют возможность повышения давления от камфоры и после разрушения всего мозга. Уменьшение объемов органов было тем большим, чем больше

они были наполнены кровью, так что состояние кровенаполнения, а следовательно, и тонус капилляров данного органа играют важную роль в эффективности действия камфоры.

Вполне естественно было желание испробовать действие кардиозола и гексетона после разрушения ц. н. с. Как и следовало ожидать по химической структуре, гексетон оказался очень близким по действию с камфорой, а кардиозол оказывал действие, которое было сильным только при наличии ц. н. с. (Говоров, Говоров и Сперанская-Степанова). Итак, кардиозол совершенно напрасно помещают в учебниках в группе камфоры: по динамике это совершенно различные препараты.

Действию камфоры у животных, лишенных ц. н. с., посвящены работы Золотова. Он работал на зимних лягушках: производилось полное разрушение ц. н. с., сердце обнажилось соответственным разрезом, препарат сохранялся в холодной комнате, принимались меры для предотвращения высыхания. Части лягушек вводилось ol. camphoratum, другие служили контролем. Оказалось, что выживание сердца в общем значительно лучше у «камфорных» лягушек. Реактивность сердца даже после остановки все же не вполне исчезает: от разного рода воздействий сердце вновь начинает ритмически биться, причем у «камфорных» лягушек эта реактивность лучше сохраняется; деятельность сердца, раз возобновившись, продолжается дольше, чем у контрольных. Золотов под микроскопом мог видеть на плавательной перепонке более длительное сохранение самостоятельных сокращений сосудов от камфоры.

Эти данные получены в нашем отделе. Затем Золотов в Вологодском медицинском институте повторил их и расширил. Летом лягушки так быстро погибали, что не получалось никакой разницы между камфорными и контрольными лягушками; в зимнее же время опять получены аналогичные данные. Интересны его опыты с сохранением ц. н. с. Обнажалось сердце у нормальных лягушек: 1) без всякой подготовки, 2) под эфирным наркозом, 3) под действием камфоры. Скорее всего погибали лягушки первой серии, затем—второй, и значительно лучше выживали «камфорные», причем у них было меньше всего замечено последовательных кровотечений. Итак, операционная травма переносилась лучше всего при действии камфоры; наркоз несколько улучшал состояние, очевидно, выключая операционный шок. Сравнивая первую серию опытов со второй, можно заключить о действии камфоры как на сердечно-сосудистый аппарат, так и на ц. н. с. Поэтому-то при сохранении ц. н. с. эффект более резок.

Действие камфоры после удаления ц. н. с. получило полное подтверждение в работе Кадыкова и Левина. Эти авторы вводили в вену свежедефибринированную кровь, насыщаемую в течение 30—40 мин. камфорой, кошкам, причем кошки обездвиживались эфиром или введением ликоподия в a. carotis и, что самое интересное,—также путем полного разрушения ц. н. с. Обычно сначала наблюдалось падение, которое медленно и постепенно переходило в повышение (двухфазность действия камфоры). На это еще ранее указывал Duerberg. Итак, Кадыкову и Левину удалось впервые получить повышение давления при введении камфоры в вену после разрушения мозга. В этом их большая заслуга, ибо при внутривенном введении раньше могли наблюдать подъем только вследствие действия на центры.

Однако эти опыты все-таки еще не решают всего вопроса. Давно Winterberg вводил камфору, растворенную в крови, но без успеха. Горбунова-Николаева и я, а также Михеев видели подъем давления у децеребрированных кошек от введения в вену дефибринированной крови с камфорой, в то время как солевой раствор с камфорой давал падение. Возникал вопрос о роли липоидов. Ввиду этого мы поставили опыты с насыщением камфорой рингеровских растворов, содержащих

некоторое количество липоидов, а также молока. Оказалось, что падение кровяного давления от камфоры гораздо резче выражено, но сами по себе растворы без камфоры не влияли заметно на давление. Но попутно получались некоторые любопытные подробности. Так, после многократного введения молока и молока с камфорой кошке под хлоралгидратом первое введение пептона дало сперва падение и затем длительный подъем, т. е. кривая получилась очень похожей на кривые Duerberg и Кадыкова и Левина.

Несомненно, что парентеральное введение пептонов меняет реактивность сосудистого аппарата, поэтому после повторного введения пептона получается уже регулярное повышение. Особенно легко это получается при хлораловом наркозе, труднее при децеребрации и еще труднее при магнезиальном наркозе. В этой фазе уже малые дозы гистамина (1 мг) давали подъем. Интересно, что в то же время изредка давало длительный подъем давления и введение даже эмульсии камфоры в вену тоже после предварительного падения.

Эти опыты, мне кажется, дают ключ к пониманию действия дефибринированной крови. Камфора может, с одной стороны, ускорять известные процессы, с другой—способствовать сохранению образующихся при дефибринизации веществ, которые могут оказать влияние на сосуды. Михеев на примере адреналина показал консервирующее действие японской камфоры. Известно, что в процессе дефибринизации возникает и исчезает ряд активных веществ. Bornstein показал, что недавно дефибринированная кровь вызывает резкое сужение; та же кровь через сутки теряет в значительной мере это действие. Правда, Кадыков и Левин делали контрольные введения крови без камфоры и подъема давления не получали. Однако из этих опытов еще не следует, что весь эффект надо отнести на долю одной камфоры. Прежде всего, уже самые малые дозы (до 1—0,5 $см^3$) насыщенной камфорой крови в работе этих авторов давали эффект. Совершенно ясно, что тут вводились лишь микродозы камфоры (до 1 мг на кошку). Все это дает основание принять положение, что в феномене Кадыкова и Левина перед нами суммарный эффект действия самой камфоры образующихся при дефибринизации веществ, и, весьма возможно, вновь полученных активных веществ под влиянием парентерального введения измененной крови. Превращение самой камфоры в активные соединения, доказанное японскими авторами, в данном случае очень мало вероятно ввиду очень малых доз вводимой камфоры. Возможность появления активных веществ в тканях была доказана Михеевым при анализе феномена Joachimoglu. Этот автор видел быструю остановку сердца лягушки при пропускании рингеровского раствора, насыщенного камфорой, однако через 2—3 часа сердце вновь начинало работать. По Михееву, тут дело не в уменьшении концентрации камфоры, а в появлении особых стимулирующих веществ, отличных от симпатина. Затем Михеев показал, что под влиянием камфоры происходит в сердце усиленное образование симпатина при раздражении симпатических нервов.

Итак, опыты Михеева доказали образование в изолированном сердце лягушки под действием камфоры активных веществ. Tamura с сотрудниками могли выделить из мочи собак весьма активные вещества после дачи камфоры, так что сама камфора может дать при своих превращениях в организме высоко активные соединения. В случае Михеева мне кажется правильным признать образование активных веществ в самой сердечной мышце. Только экстракты сердца на камфорных растворах давали подобный эффект, так что тут тоже надо признать образование или сохранение веществ, аналогичных гормону Haberland.

Вероятно, длительный латентный период действия камфоры надо отнести за счет времени, потребного для образования активных веществ.

У Михеева сужение капилляров наступало через 1—1½ часа; у Золотова только на второй день получается резкая разница в выживании «камфорных» и контрольных лягушек. Конечно, не надо забывать и о превращении самой камфоры в активные производные, но и на это тоже требуется время.

Кроме того, надо отметить усиленное образование симпатина, а также увеличение от камфоры сосудосуживающего действия адреналина. Эти данные Михеева вполне подтверждаются работами Szeloczey. Самым любопытным является то, что у Шульгина приводятся опыты, в которых камфора снимает вызванный раздражением ускоряющих веточек симпатического нерва разлад между работой предсердий и желудочков совершенно аналогично раздражению главной симпатической сердечной веточки; следовательно, уже в 1891 г. в лаборатории И. П. Павлова имелись указания на усиление от камфоры симпатических эффектов.

Итак, камфора усиливает действие адреналина и симпатических нервов, помимо действия через центры; это тоже играет свою роль в деле поднятия кровяного давления через ц. н. с.

Надо указать еще на одно действие камфоры, которое обычно проглядывается. При введении в артерии кошкам камфорной эмульсии Сперанская-Степанова видела смерть животных. Введение в денервированную конечность вело к омертвению ноги, но кошка странным образом довольно легко переносила это. Отсюда прежде всего явствует роль местного раздражения при камфоре; недаром Cushny пробовал относить все действие камфоры только на рефлексы. А, с другой стороны, камфора ведет к большему или меньшему распаду тканей на месте укола, а следовательно, вызыванию парентерального поступления белка в организм. Тут получаются разного рода вещества, которые могут действовать совместно с камфорой. А последняя в свою очередь может превращаться в организме в высоко активные соединения.

Таким образом, мы при камфоре имеем особый прием неспецифической терапии, правда, менее энергичный, чем при введении скипидара, вызывающего асептические нарывы. С этим связано нередкое получение инфильтратов на месте инъекции камфоры. Врачи обычно относят их к недостаточно проведенной асептике. Однако эти инфильтраты могут возникать и при соблюдении полной стерильности: это может быть своеобразная местная реакция, как при Reiztherapie. В этом отношении в ветеринарии мы можем найти интересные указания. При бронхопневмониях лошадей рекомендуется вводить значительные количества камфорного (20%) масла, причем на месте введения очень часто наблюдаются большие инфильтраты. По Френеру, их бояться не следует, ибо они дают даже основу для благоприятного прогноза. В связи с этим надо иметь в виду, что как раз при пневмониях клиника издавна считает банки и горчичники важным лечебным приемом, а эти процедуры являются, помимо влияния через рефлексы и аксонрефлексы, обычным приемом неспецифической терапии.

Итак, инъекции камфоры действуют на сердечно-сосудистую систему, во-первых, непосредственно—частью через образование активных продуктов камфоры, частью через образование действующих веществ в самом организме, во-вторых, через ц. н. с., причем камфора усиливает симпатические эффекты путем потенцирования действия адреналина и симпатина, а также путем усиления продукции симпатина. При местном раздражении получаются соответственные рефлексы. Затем налицо имеется фактор неспецифической терапии; наконец, камфора действует как отхаркивающее средство. Вот благодаря всему этому камфора и играет большую роль в лечении пневмоний. Ее воздействие на капилляры есть важный фактор ее терапевтического значения: тут

может быть прямое противодействие парализующим влияниям токсинов на сердечно-сосудистый аппарат. В этом действии гексетон стоит рядом с камфорой в противоположность кардиозолу, более сильно действующему на ц. н. с.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов и Сперанская-Степанова, Zschr. f. exp. Med., *78*, 482, 1931; *78*, 492, 1931.—2. Bijlsma, Arch. Path. u. Pharm., *115*, 263, 1926.—3. Blume, idem, *116*, 234, 1926.—4. Boehme, idem, *52*, 346, 1905.—5. Горбунова-Николаева и Савич, Доклады на конференции отдела фармакологии ВИЭМ 23. I. 1935 г. и 29. V. 1936 г.—6. Говоров и Сперанская-Степанова, Zschr. f. exp. Med., *79*, 517, 1932.—7. Золотов, Диссертация «О влиянии камфоры на сердечно-сосудистую систему», 1936; Архив биологических наук, *31*, вып. 4, 1931.—8. Dale u. Richards, Journ. of Phys., *53*, 110.—9. Duersberg, Arch. Path. u. Pharm., *158*, 314.—10. Heimberger, ibid., *145*, 188.—11. Joachimoglu, ibid., *80*, 259, 1917.—12. Junkmann, ibid., *96*, 63.—13. Кадыков и Левин, Физиологический журнал СССР, *18*, 486, 1935.—14. Кадыков, ibid., *20*, 37, 1936.—15. Кузнецов, Труды Военно-медицинской академии, 1934.—16. Лихачева, Русский врач, № 21, 483, 1916.—17. Михеев, Диссертация «Новые данные о действии камфоры на сердце и сосуды», 1935.—18. Савич, Врачебная газета, № 19, 1934.—19. Сперанская-Степанова, Zschr. f. exp. Med., *88*, 616; Врачебная газета, № 4, 1932.—20. Труды ВИЭМ, *1*, вып. 3, 1934.—21. Szeloczey по Rona's Ber., 86, 515.—22. Tamura с сотрудниками, ibid., *88*, 609.—23. Тетерин, Журнал экспериментальной биологии и медицины, XIII, № 39, 1930.—24. Френер, Учебник ветеринарной фармакологии. Русский перевод, 1931.—25. Wieland, Arch. exp. Path. u. Phar., 89, 46.—26. Winterberg, Pflüg. Arch., *94*, 455, 1903.

ÜBER DIE KAMPHERWIRKUNG

V. V. Ssawitsch

Aus der Abteilung für Pharmakologie der Leningrader Filiale des Instituts für Experimentelle Medizin

Baranow und Speranskaja-Stepanowa haben bei intraarteriellen Injektionen von Kampher eine Steigerung des Blutdruckes beobachtet (an Katzen); von besonderem Interesse ist die von ihnen festgestellte Tatsache, dass eine bedeutende Blutdrucksteigerung auch nach einer völligen Zerstörung des gesamten Zentralnervensystems stattfindet. Diese Versuche wurden von Kodakow und Lewin einer Kritik unterzogen; diese Forscher haben behauptet, dass sie eine Blutdrucksteigerung nur in dem Falle feststellen konnten, wenn die Innervierung der Extremiät, in die Kampher injiziert wurde, erhalten blieb, das heisst, dass die Reaktion reflektorischer Herkunft sei.

Infolge der ausserordentlichen Wichtigkeit dieser Frage haben Gorbunowa-Nikolajewa und Ssawitsch diese Versuche wiederholt; ausser der Zerstörung des zentralen Nervensystems wurde eine Durchtrennung der Nervi ischiadici und cruralis vorgenommen, um die Beteiligung der Axonreflexe auszuschliessen; sie haben unter diesen Versuchsbedingungen nach einer arteriellen Injektion von Kampfer eine Steigerung des Blutdruckes von 24,5 bis auf 165 mm Hg gesehen und somit eine unmittelbare Beeinflussung des cardio-vasculären Systems durch Kampher festgestellt. Es muss bemerkt werden, dass im Anfangsstadium des Blutdruckansteigs die Herztätigkeit zuerst etwas abgeschwächt sein kann und sich darauf verstärkt (Baranow und Speranskaja-Stepanowa); dieses berechtigt uns zu der Annahme, dass die Blutdrucksteigerung durch eine Einwirkung des Kamphers auf die Blutgefässe hervorgebracht werde und dass der Einfluss diesses Mittels aus die Kapillaren von grosser Bedeutung sei; Baranow und Speranskaja-

Stepanowa haben nämlich eine Vergrösserung des Umfangs der Organe der Bauchhöhle unter dem Einflusse von Pepton und Histamin beobachtet, die durch Kampher beseitigt wird. Man ist auf diese Weise zu der Annahme berechtigt, dass der Kampher ein eigenartiger Antagonist der Kapillargifte sei.

Michejew hat bei Sommerfröschen nach der Zerstörung des Nervensystems eine starke Erweiterung der Kapillaren der Schwimmhaut beobachtet, die etwa 1—$1^1/_2$ Std. nach Verabreichung von Kampher bedeutend geringer wurde; etwa 2—$2^1/_2$ Std. nach der Kampherverabreichung waren die Kapillaren kaum sichtbar.

Kodakow und Lewin haben bei Katzen mit zerstörtem Nervensystem ein Steigerung des Blutdrucks nach Injektion von mit Kampher gesättigtem Blut gesehen; Michejew hat nach Injektionen von Blut mit Kampher eine Blutdrucksteigerung und nach Injektion von Kochsalzösung mit Kampher eine Herabsetzung des Blutdruckes beobachtet. Gorbunowa-Nikolajewa und Ssawitsch haben die Wirkung von Lipoiden geprüft, doch war die Blutdruckherabsetzung durch Kampher eine bedeutend stärkere.

Nach einer wiederholten Injektion von Milch und Kampher wurde durch Pepton zuerst eine Herabsetzung des Blutdruckes hervorgebracht; darauf trat ein anhaltender Anstieg (30 mm Hg) ein. Man ist zu der Annahme berechtigt, dass die Reaktionsfähigkeit der Blutgefässe durch parenterale Verabreichung von Eiweiss geändert wird; dann muss man aber damit rechnen, dass in den Versuchen von Kodakow und Lewin eine kombinierte Wirkung des veränderten Blutes und des Kamphers zum Ausdruck gelangt sei.

Zolotow hat gezeigt, dass die Heilung des Froschherzens nach Zerstörung des Nervensystems durch Kampher gefördert wird, das heisst, dass dem Kampher ausser der Wirkung auf das zentrale Nervensystem auch eine sich unmittelbar auf das cardio-vasculäre System erstreckende Wirkung eigen sei.

Bei der Analyse des Joachimoglu-Phänomens hat Michejew Bildung von besonderen stimulierenden Stoffen nachweisen können, die sich vom Sympathin unterscheiden. Es muss ausserdem hervorgehoben werden, dass durch Kampher die Bildung von Sympathin bei der Reizung der sympatischen Nerven gefördert wird; durch dieses Mittel wird die Adrenalinwirkung und der Effekt der Sympathikusreizung verstärkt; einen Hinweis darauf kann man bereits in der Arbeit von Schulgin finden (1891, unter I. P. Pawlow). Das Adrenalin bleibt beim Zusatz von japanischem Kampher gut erhalten, während das synthetische Kampher in dieser Hinsicht wenig wirksam ist.

Zum Schluss muss hervorgehoben werden, dass bei subkutanen Injektionen von Kampher ausser der lokalen Reizung ein Zerfall des Gewebes erfolgt, sodass man mit einer eigenartigen Autoproteinotherapie rechnen muss.

A STUDY ON THE GASTRO-INTESTINAL CHANGES OCCURRING AFTER DOUBLE SUPRARENALECTOMY

Y. Satake and *T. Kojima*

From the Physiological Laboratory, Tohoku Imperial University, Sendai

Hemorrhage, hyperemia, etc. in the gastro-intestinal tract are remarkable features in the autopsy findings of animals dying of total suprarenalectomy (2—4). These pathological phenomena are particularly intensive in the pyloric region, the duodenum and the upper portion of the jejunum. In questioning whether secretion of digestive juices in these regions have any bearing upon the pathological changes or not, it was attempted in dogs to exclude either bile or pancreatic juice from entering into the intestinal tract. For the former, the bile duct or bile bladder fistula and the duodenum fistula were prepared, and after the second suprarenalectomy, no bile was introduced through the fistula into the duodenum; for the latter the pancreas was removed, a small portion of its head being left behind. Such procedure altered neither the clinical symptoms, the length of survival, nor autopsy findings. The Thiry-Vella's fistula was prepared in some dogs, and the suprarenals were removed. In the majority of cases the mucosa of the fistula appeared as normal, but in some cases there were congestion and bleeding. It is needless to lay stress upon the positive findings. These changes occurred thus in the intestinal mucosa where neither food or digestive stuff passed through, nor digestive juices except the juice which was secreted there came into contact. And similar pathological changes were witnessed in the lungs, in the liver etc. though we were able to see it in only a few cases.

The data will be given briefly in the following pages.

The suprarenal glands were removed in two sittings, from one month till one year had elapsed, and usually through the lumbar route under morphine. In some dogs whose operation field had been previously deafferented for another purpose, the removal was done without giving anaesthesia. Most of the dogs recovered once at the last removal from the influence of anaesthesia, so that they became active and ate and drank well, but sooner or later they became gradually or occasionally abruptly weak, and anorexia developed. There were dogs, though only very seldom, which ate and drank well a few hours before death and appeared not weak (two dogs with the bile duct fistula and duodenum fistula). The body temperature commonly fell, such as 33°, 30° being measured at the final stage; but in some cases 37° or 38° was the lowest. The Cheyne-Stokes type of respiration was observed in a dog partially depancreatectomized; a slow pulse as seventy, fifty, or thirty a minute was measured. In a dog with the bile bladder fistula, the heart beat at a rate of 30 per minute and of type of pulsus bigeminus, and in a dog, simply doubly suprarenalectomized, the pulse rate was 126 per minute twenty hours before death, 36 two hours later, and 24 per minute a further 4 hours later. Five minutes before death, 34 beats per minute; it was always regular. We failed to observe tachycardia, contrary to the description of Banting and

Gairns (1). In some cases bloody stools were observed, while in others no diarrhoea occurred. Nausea and vomiting occurred in some cases, convulsions also. The symptoms other than anorexia and weakness are not only not constant occurrences, but such as convulsions were observed rather infrequently.

The survival period was about 73 hours on an average, 147 hours being the longest, somewhat inferior to that achieved by accomplished physiologists, such as Stewart and Rogoff and Banting with his co-worker. And there was no material difference between the dogs with or without various fistulae in the digestive tract. That of 4 dogs simply suprarenalectomized was 64 hours on an average, that of 7 dogs with the bile bladder fistula or the bile duct fistula 72 hours, that of 10 dogs with the Thiry-Vella fistula 80 hours and that of 4 dogs, partially pancreatectomized, 65 hours. Autopsy was carried out by Dr. S. Nasu, Professor of Pathology, to whom we wish to express our cordial thanks at this opportunity. No rest of the main suprarenal glands as well as no accessory cortical tissue was found on careful examination. The following changes were observed in the majority of cases; changes failed to occur in some cases while they were remarkable in others, but they did not depend upon whether a certain digestive juice was expelled from the digestive tract or not.

The pathological changes were as follows:

Oesophagus: No abnormities.

Stomach: In the majority of cases there were congestion, hemorrhage in the fundus and especially in the corpus, in others they were diffuse in some cases on the mucous fold. In a few other instances hemorrhagic erosions in the pyloric region. No pathological changes were observable in a few cases.

Duodenum: In some cases, diffuse intense hemorrhage or congestion was observed through the whole length of duodenum, in some they were not intense or located, in others there were scattered reddish spots. In a few cases there were small hemorrhagic erosions besides petechial and patched hemorrhage. There were also cases without pathological changes in the duodenum.

Small intestines: Sometimes diffuse congestion or hemorrhage in the whole length of small intestines, in some portions, or in small portions; red streaks on the fold edges, larger or small reddish streaks or spots here and there. In some cases the lymph apparatus was enlarged and congested. In a few instances (a case with the Thiry-Vella fistula, another, partly depancreatectomized) the small intestines appeared almost intact. The mucosa of the Thiry-Vella fistula appeared non-pathological in 6 cases out of ten, but in the remainder there were congestion or hemorrhage, but they were of a slight degree however.

Large intestines: Hemorrhage and congestion were not so intense as in the small intestines. They were usually found on the longitudinal edges in the colon, the rectum. Plica mucosa of the caecum and the processus vermiformis was also usually congested. Sometimes reddish spots and streaks were observed here and there. Reddish spots were found in a case closely corresponding to the folliculi.

Liver: Microscopically congestion was evident in the majority of cases, especially in the central portion of acini. In a dog, simply doubly suprarenalectomized and a dog with the Thiry-Vella fistula, small reddish spots were detected on the surface of the liver and on its section surfaces, and in another dog, similarly operated on, and a dog with the Thiry-Vella fistula grey yellowish spots were found on the liver surface.

Pancreas: No pathological changes. It is difficult to speak of congestion; this is in accordance with our findings in rabbits and contrary to some authors.

Heart: In two dogs, simply suprarenalectomized and in another two with the Thiry-Vella fistula, accumulation of fat in the muscle fibres of the myocardium was observable here and there.

Lungs: In a case, simply bilaterally suprarenalectomized, and in a case with the Thiry-Vella fistula small dark reddish spots were detected in the surface and cut surfaces. In a case with the bile-bladder fistula the pleura was hyperemic. Microscopically bronchitis and bronchopneumonia were found in two dogs.

Thymus: Sometimes relatively large, reddish; histologically it was in general parenchymatous and congested; veins were remarkably distended with blood. In some cases haemorrhage was observed.

Kidneys: Fat was seen in the epithelium of Henle's loops and junctional tubules only in three cases (two simply decapsulated dogs and one with the bile-bladder fistula). Pathological accumulation of fat especially in the convoluted tubules could not be found.

Spleen: In the majority of cases the germinal centres of folliculi were distinct and often large; sometimes they showed cell proliferation, caryorhexis and phagocytosis.

Lymph glands: Axillary and mesenterial lymph glands were found somewhat enlarged in some cases, but rather infrequently. This might be due to the shortness of the survival period in comparison to Banting and others. It must be noted, however, that we failed previously to find with definiteness enlargement of the thymus and lymph glands in rabbits, which were deprived of both main glands and all the accessory cortical tissue and were able to survive 35 days ad maximum.

In a case with the bile-bladder fistula the glands were in both regions enlarged, in another those in the axillary region and in the third those in the mesenterial region. In a case with the Thiry-Vella fistula the mesenterial lymph glands were large; correspondingly the lymph apparatus in the intestines were also enlarged.

Histologically germinal centres were found enlarged in some cases, and sometimes the sinuses were catarrhal.

Bone marrow: Red; histologically there was active blood formation in all the cases.

Hypophysis: In the anterior lobe the basophiles were found diminished in number in several instances; the eosinophiles and chromophobes showed no pathological changes. The posterior lobe normal.

Thyroid and parathyroid: No noticeable changes.

Generative organs: Only a few observations were made. Testicle: In some cases no active spermatogenesis was found. No pathological findings in interstitial cells of Leydig.

Ovary: No pathological changes.

Briefly: We thus failed to find any influence of the secretion of digestive juices upon the pathological changes in the digestive tracts of dogs which were deprived of the suprarenal capsules and died within a few days without receiving any treatment.

REFERENCES

1. F. G. Banting and S. Gairns, Am. J. of Physiol., *77*, 100, 1926.—2. H. L. Jaffe, Am. J. of Physiol., *78*, 454, 1926.—3. T. Kojima, Tohoku J. of Exp. Med., *13*, 357, 1929.—4. G. N. Stewart and J. M. Rogoff, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. *22*, 394, 19 (24-) 25; *23*, 190, 1925 (-26); J. J. M. Rogoff and G. N. Stewart, Am. J. of Physiol., *78*, 683, 1926.

К ВОПРОСУ ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ ПОСЛЕ ДВУСТОРОННЕЙ ЭКСТИРПАЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

J. Satake and *T. Kojima*

Physiological Laboratory, Tohoku Imperial University, Sendai, Japan

Наиболее резко выраженными явлениями, отмечаемыми при вскрытии животных, погибших в результате полного удаления надпочечников, считаются гиперемия и кровоизлияния в желудочно-кишечном аппарате (2—4). Эти патологические изменения отличаются особой отчетливостью в пилорической части желудка, в двенадцатиперстной кишке и в верхних отделах тонких кишок. В целях выяснения вопроса о том, оказывает ли происходящая в этих отделах секреция пищеварительных соков какого-либо рода влияние на упомянутые патологические изменения, мы в опытах на собаках исключали поступление желчи или поджелудочного сока в кишечник. В первом случае собаки подвергались предварительной операции, заключавшейся в наложении фистулы желчного пузыря или протока и фистулы двенадцатиперстной кишки; после второго момента экстирпации надпочечников желчь не вводилась в двенадцатиперстную кишку; во втором случае мы прибегали к почти полному удалению поджелудочной железы, оставляя при операции лишь маленькую часть головного конца ее. Эти оперативные вмешательства не вызывали никаких изменений в картине последствий удаления надпочечников; как клинические симптомы, так и продолжительность жизни животных после удаления надпочечников, а также и патологоанатомические данные оставались такими же, как и без этих предварительных операций. У некоторых собак мы делали перед удалением надпочечников фистулу по Thiry-Vella. В большинстве случаев слизистая изолированной петли оказывалась нормальной, однако в некоторых случаях мы могли отметить гиперемию и кровотечения. Мы не имеем, однако, надобности подчеркивать положительные результаты вскрытия; эти изменения имели место в слизистой оболочке того участка кишечника, который не приходил в соприкосновение ни с пищевой кашицей, ни с пищеварительными соками, за исключением того кишечного сока, который выделялся изолированной петлей. Подобного же рода патологические изменения могли быть отмечены также и в легких, в печени и прочих органах; однако они имели место лишь в единичных случаях; соответственные патологоанатомические данные будут приведены нами несколько ниже.

Удаление надпочечников производилось в два приема; промежуток между операциями колебался от 1 до 12 мес. Удаление надпочечников производилось под морфинным наркозом люмбальным путем. У некоторых собак, у которых операционное поле было предварительно лишено афферентной иннервации, удаление надпочечников производилось без наркоза. Громадное большинство собак оправлялось от оперативного вмешательства сразу же после прекращения действия анестезирующих веществ; они приобретали нормальную подвижность, хорошо ели и пили; однако раньше или позже у них то постепенно, то внезапно развивались общая слабость и явления анорексии. В крайне редких случаях собаки ели и пили, как обычно, за несколько часов до смерти, и у них не отмечалось явлений слабости (две собаки с фистулой желчного протока и двенадцатиперстной кишки). Температура тела, как правило, падала; перед смертью можно было видеть падение температуры до 30—33°; однако в некоторых случаях температура тела не опускалась ниже 37—38°. Дыхание Cheyne-Stokes было отмечено у одной собаки, у которой была произведена частичная экстирпация поджелудочной железы; нередко можно было видеть падение

частоты пульса до 70—50—30 ударов в 1 мин. У одной собаки, у которой была произведена операция фистулы желчного пузыря, частота пульса упала до 30 в 1 мин.; при этом был отмечен pulsus bigeminus; у одной собаки, у которой были удалены оба надпочечника, частота пульса равнялась 126 ударам в 1 мин. за 20 час. до смерти, 36 ударов в 1 мин. за 18 час. и 24 в 1 мин. за 14 час. до смерти; за 5 мин. до смерти частота пульса была 34 в 1 мин.; при этом пульс был совершенно правильным. Случаев тахикардии мы не наблюдали; это расходится с данными Banting a. Gairns (1). В некоторых случаях был отмечен кровавый понос; в других случаях крови в испражнениях не было. В некоторых случаях отмечались тошнота и рвота; в крайне редких случаях отмечались конвульсии. Необходимо отметить, что все симптомы за исключением анорексии и общей слабости проявлялись лишь в отдельных случаях.

Продолжительность жизни после полного удаления надпочечников равнялась в среднем 73 час.; наибольшая продолжительность была равна 147 час., т. е. была несколько меньшей, чем та, которая была достигнута Stewart a. Rogoff и Banting с его сотрудниками. Существенного различия между собаками с фистулами пищеварительного тракта и без них отмечено не было. Так, например, продолжительность жизни четырех собак, у которых было произведено одно лишь полное удаление надпочечных желез, равнялась в среднем 64 час.; продолжительность жизни семи собак, у которых предварительно была произведена операция наложения фистулы желчного пузыря или протока, равнялась в среднем 72 час.; для 10 собак с фистулой по Thiry-Vella она была равна 80 час., а для четырех собак с частично удаленной поджелудочной железой—65 час. Патологоанатомические вскрытия были произведены д-ром S. Nasu, профессором кафедры патологии, которому мы приносим нашу сердечную благодарность. При весьма тщательном исследовании не было обнаружено ни остатков надпочечников, ни дополнительной кортикальной ткани. В большинстве случаев были отмечены нижеследующие патологоанатомические изменения; при этом необходимо отметить, что в ряде случаев они совершенно отсутствовали, а в другом ряде случаев они были весьма резко выражены вне зависимости от того, поступал ли тот или иной пищеварительный сок в желудочно-кишечный канал или же его поступление было исключено.

Патологоанатомические изменения заключались в следующих явлениях:

Пищевод—никаких отклонений от нормы.

Желудок—в большинстве случаев отмечались прилив крови и геморрагии в фундальной части; в других случаях кровоизменения носили диффузный характер; в некоторых случаях были отмечены геморрагические эрозии в области привратника; в небольшом числе случаев не было отмечено никаких отклонений от нормы.

Двенадцатиперстная кишка—в некоторых случаях были отмечены сильные диффузные геморрагии на всем протяжении двенадцатиперстной кишки; в некоторых случаях кровоизлияния были незначительными или же носили локализованный характер; в отдельных случаях отмечались рассеянные красноватые точечные кровоизлияния. В небольшом числе случаев, кроме петехиальных кровоизменений, были отмечены небольшие геморрагические эрозии. Были, однако, такие случаи, в которых в двенадцатиперстной кишке никаких отклонений от нормы отмечено не было.

Тонкие кишки—иногда диффузные кровоизлияния или на всем протяжении тонких кишок или в отдельных участках большей или меньшей длины; красные полосы на краях складок слизистой; рассеянные красноватые точки или полоски. В некоторых случаях можно было отметить расширение и переполнение кровью лимфатического аппарата. В немногочисленных случаях (так, например, в одном случае у собаки с фистулой

Thiry-Vella и в одном случае у собаки с частичным удалением поджелудочной железы) тонкие кишки не представляли почти никаких изменений. Слизистая оболочка кишечной петли, выведенной по способу Thiry-Vella, в шести случаях из десяти не представляла никаких изменений; в остальных случаях можно было отметить кровоизлияния, отличавшиеся крайне слабой степенью.

Толстые кишки—геморрагические явления не отличались той степенью интенсивности, как в тонких кишках, кровоизлияния встречались на продольных складках толстых кишок и прямой кишки; слизистая оболочка слепой кишки и червеобразного отростка была обычно геморрагичной. В некоторых случаях отмечались рассеянные красноватые точки и полосы; в одном случае точечные кровоизлияния совпадали с фолликулами.

Печень—при микроскопическом исследовании в большинстве случаев отмечалось увеличение кровенаполнения, особенно в центральных частях печеночных долек. У одной собаки, у которой была произведена только экстирпация обоих надпочечников, и у одной собаки с фистулой Thiry-Vella на поверхности печени и на разрезах имелись маленькие красноватые пятна; у двух других таким же образом оперированных собак на поверхности печени были отмечены желтовато-сероватые пятна.

Поджелудочная железа—никаких видимых отклонений от нормы; заметного увеличения кровенаполнения отмечено не было; это вполне совпадает с данными, полученными нами в опытах на кроликах, и расходится с данными некоторых авторов.

Сердце—у двух собак, у которых были удалены только надпочечники, и у двух других собак, которым, кроме того, была произведена операция по Thiry-Vella, было обнаружено отложение жира в некоторых мышечных волокнах миокарда.

Легкие—у одной собаки с удаленными надпочечниками и у одной собаки, имевшей фистулу Thiry-Vella, имелись маленькие темнокрасные точки как на поверхности легких, так и на разрезах. У одной собаки с фистулой желчного пузыря была обнаружена гиперемия плевры. При микроскопическом исследовании у двух собак были обнаружены бронхит и бронхопневмония.

Зобная железа—в некоторых случаях была относительно большой, красноватой; при гистологическом исследовании отмечалось, как правило, переполнение кровью; вены были чрезвычайно растянуты кровью. В некоторых случаях были отмечены геморрагии.

Почки—отложения жира в эпителии генлевских петель и соединительных канальцах были отмечены только в трех случаях (две собаки с удаленными надпочечниками и одна с фистулой желчного пузыря). Какого-либо специального отложения жира в извитых канальцах обнаружено не было.

Селезенка—в большинстве случаев центральные части фолликулов были отчетливыми и имели часто большой размер; в некоторых случаях были отмечены пролиферация клеток, кариорексис и фагоцитоз.

Лимфатические железы—в единичных случаях было отмечено небольшое увеличение подмышечных и мезентериальных желез; это могло зависеть от более короткого периода жизни собак после операции, чем в опытах Banting и др. Необходимо, однако, отметить, что в ранее произведенных опытах мы не могли установить заметного увеличения зобной железы и лимфатических желез у кроликов, у которых были удалены оба надпочечника и вся добавочная кортикальная ткань и которые оставались после этой операции в живых на протяжении до 35 дней. У одной собаки с фистулой желчного пузыря было отмечено увеличение как подмышечных, так и мезентериальных желез; в одном случае было отмечено только уве-

личение первых, а в другом только увеличение вторых. У одной собаки с фистулой по Thiry-Vella мезентериальные железы были большими; соответственно этому имело место расширение центров размножения лимфатического аппарата кишечника; в некоторых случаях могли быть отмечены катарральные явления в лимфатических синусах.

К о с т н ы й м о з г—красного цвета; во всех случаях при гистологическом исследовании можно было видеть картину активного кроветворения.

Г и п о ф и з—в некоторых случаях было отмечено уменьшение числа базофилов в передней доле гипофиза; эозинофилы и хромофобы не представляли никаких изменений; их не было также и в задней доле гипофиза.

Щ и т о в и д н а я и о к о л о щ и т о в и д н ы е ж е л е з ы—никаких отклонений от нормы не представляли.

П о л о в ы е ж е л е з ы—исследование было произведено только у весьма немногих собак; в некоторых случаях в тестикулах отсутствовал сперматогенез; интерстициальные клетки Leydig не представляли никаких изменений. Овариальные железы отклонений от нормы не представляли.

Резюмируя приведенные данные, мы должны отметить, что нам не удалось установить какого-либо влияния секреции пищеварительных соков на те патологические изменеия пищеварительного тракта, которые наступают у собак, перенесших операцию полного удаления надпочечных желез и без лечения погибающих через несколько дней после операции.

РОЛЬ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ЯВЛЕНИЯХ ТАК НАЗЫВАЕМОГО ЖИВОТНОГО ГИПНОЗА[1]

СООБЩЕНИЕ 1. ОПЫТЫ НА ЛЯГУШКАХ

А. В. Тонких

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

Поступила в редакцию 7. X. 1936 г.

В 1636 г. Schwenter (1) впервые описал опыты с гипнозом у петуха, а 10 лет спустя Kircher (2), не зная об опытах Schwenter, снова описал эти опыты под названием Experimentum mirabile. Лишь с половины XIX столетия, т. е. спустя почти 200 лет, эти «чудесные опыты» привлекают внимание исследователей и начинается научное изучение «животного гипноза», явления которого с тех пор и до настоящего времени описаны различными авторами под различными названиями (гипноз, сон, мнимая смерть и т. п.) у всевозможных видов животных—от насекомых до высших млекопитающих.

В настоящем сообщении я имею в виду дать экспериментальный материал, касающийся только лягушек. Явления так называемого гипноза у лягушек были описаны Heubel (1877) (3), В. Я. Данилевским (1881) (4) Mangold u. Eckstein (1919) (5). Все эти авторы описывают одинаковую картину явления. Почти каждая лягушка может быть на более или менее длительное время приведена в своеобразное состояние неподвижности, сопровождающееся изменениями в мышечном тонусе, кожной чувствительности и рефлекторной возбудимости. Изменения мышечного тонуса выражаются в повышении его, отсюда неестественная подчас поза животного. Это повышение мышечного тонуса при долго длящемся «гипнозе» сменяется часто полным расслаблением мускулатуры. Кожная чувствительность и рефлекторная возбудимость понижены—время рефлексов при исследовании по Тюрку удлиняется, пороги возбудимости на электрическое раздражение повышаются. Наблюдается замедление сердцебиений и дыхания, а при продолжительном «гипнозе» к концу его обыкновенно отмечается еще и побледнение лягушки. Предварительное удаление больших полушарий не меняет картины и длительности «гипноза».

Что касается толкования указанного явления, то цитируемые мной авторы держатся различных мнений. Heubel называет это явление сном и считает, что в основе его лежит ограничение притока импульсов в центральную нервную систему с периферии. Данилевский, Mangold u. Eckstein, называя это явление гипнозом, считают, что в основе его лежит активное торможение центральной нервной системы.

---

[1] Доложено на XV Международном физиологическом конгрессе в Ленинграде в августе 1935 г.

Мои опыты подтверждают общую картину «гипноза», описанную указанными авторами. Хотя прямых опытов с определением возбудимости я не производила, но о понижении возбудимости при «гипнозе» я сужу на основании тех фактов, что лягушки совершенно не реагировали на такие воздействия, как укол иглой шприца при впрыскивании того или иного раствора. У лягушек с предварительно удаленными полушариями мозга все эти явления получаются так же, как у нормальных. Если же разрез провести несколько ниже, по таламической области, то лягушки в этот и в последующие дни очень легко впадают в каталептоидное состояние, очень легко можно усадить их в неестественную позу—«позу Будды», в которой они могут оставаться довольно долгое время (до 1 ч. 20 мин.).

В дальнейшем меня интересовал главным образом вопрос, участвует ли каким-нибудь образом автономная нервная система в явлениях «гипноза». К разрешению этого вопроса можно было подойти двояким путем: либо путем выключения того или иного отдела автономной нервной системы, либо путем раздражения. Мною был применен второй путь, как более надежный, в форме механического и электрического раздражения и в форме впрыскивания пилокарпина, как парасимпатомиметического и адреналина, как симпатомиметического вещества. Постановка опытов была такова: у партии лягушек многократно, иногда в течение нескольких дней, при одних и тех же условиях воспроизводилась картина «гипноза» и отмечалась его длительность, затем часть лягушек оставлялась в качестве контрольных, а другим производилось либо раздражение нервов, либо впрыскивание пилокарпина. Пилокарпин применялся мною в количествах 0,1—0,3 (0,1% pilocarpini hydrochlorici). Впрыскивание пилокарпина в указанных дозах резко удлиняло время «гипноза». После предварительного впрыскивания 0,2—0,3 атропина (0,01% atrop. sulfur.) пилокарпин уже не оказывает такого действия.

Примеры: Опыт 16. II. 1935. Лягушка, многократно испытанная, лежит неподвижно 2—10 мин. Впрыснуто 0,2 пилокарпина (0,1%). Будучи уложена через 8 мин. после этого, пролежала неподвижно больше 2 ч. 10 м. (перевернула ее я сама, уходя из лаборатории). Контрольная лягушка, будучи испытана неоднократно в течение этого времени, лежала 2—4 мин.

Опыт 26. V. 1935. Лягушка, многократно испытанная, лежит неподвижно 1—1 1/3 мин. Впрыснуто 0,3 пилокарпина (0,1%). Через 5 мин., будучи уложена, лежит неподвижно 1 ч. 8 м., к концу лежания побледнела.

29. V. 1935. Та же самая лягушка. Будучи уложена, лежит 10 мин., после чего ей впрыснут атропин 0,3 (0,01% Atrop. sulf.). Через 3 мин. впрыснут пилокарпин 0,3 (0,1%). Не удалось уложить в течение часа, несмотря на многократные попытки.

На основании некоторых соображений я производила механическое или электрическое раздражение g. jugulare, в результате чего получала резкое удлинение времени «гипноза». В качестве электрического раздражителя мною применялся индукционный ток при расстоянии катушек в 15 см при элементе в 2,5 V в первичной цепи. Это раздражение сопровождалось довольно сильной двигательной реакцией. По прекращении раздражения лягушка укладывалась на спину и лежала неподвижно долгое время—до нескольких часов. Я предпочитала пользоваться механическим раздражением, раздражая довольно энергично булавкой g. jugulare, часто делала это даже под наркозом, так что двигательная реакция отсутствовавала, а после того как лягушка оправлялась от наркоза, она могла быть легко уложена и оставалась в состоянии «гипноза» довольно долгое время— до нескольких часов. Если операция сопровождалась кровоизлиянием, то образовавшийся в ране сгусток являлся, повидимому, раздражителем, так что и в последующие 2—3 дня можно было легко вызвать продолжительный «гипноз». Обычно я вызывала «гипноз» в положении на спине (рис. 1). Но этим же лягушкам можно было легко придать «позу Будды», которую они сохраняли в течение нескольких минут (рис. 2). Кроме того, нужно отме-

тить после раздражения g. jugulare резкое изменение окраски—лягушки становились темными, принимали красивый мраморный вид. У контрольных лягушек, которые подвергались только одному наркозу, изменения в окраске и в продолжительности «гипноза» не наступало, что дает нам основание указанные выше изменения отнести на счет раздражения g. jugulare.

Указанный выше эффект от раздражения g. jugulare получался и в том случае, если симпатический нерв, подходящий к g. jugulare снизу, перерезался дней за 30 до этого.

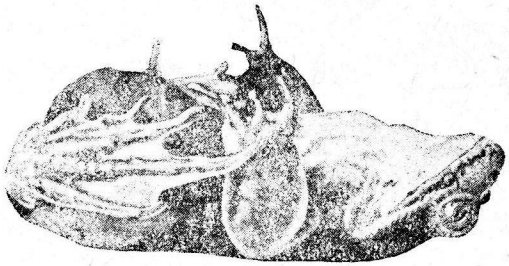


Рис. 1.

Как известно, у лягушки от g. jugulare идут три нерва: vagus, glossopharyngeus и accessorius. Последний нерв является двигательным нервом, потому речь может итти только о первых двух. Разрешение вопроса, которому из этих двух нервов нужно приписать описанный эффект, я думаю легче удастся на других видах животных, так как, повидимому, и у других видов животных, в частности, у птиц, «гипноз» вызывается раздражением области g. jugulare.

В виду того что эффект при раздражении g. jugulare аналогичен таковому при впрыскивании пилокарпина, вещества парасимпатомиметического, можно думать, что в данном случае раздражаются парасимпатические волокна. В литературе имеются указания, что g. jugulare нужно рассматривать, по крайней мере частично, как парасимпатический ганглий.



Рис. 2.

Исследованиями школы Орбели [Тонких (6, 7, 8), Кунстман (9), Стрельцов (10), Асратян (11, 12)] установлено, что симпатическая нервная система оказывает определенное регулирующее влияние на центральную нервную систему. Не исключена возможность влияния на центральную нервную систему и со стороны парасимпатической нервной системы. Наступление «гипноза» при раздражении g. jugulare мы и склонны рассматривать частично как случай влияния со стороны парасимпатической нервной системы на центральную. Я употребила слово «частично», ибо тут речь может итти не только о прямом влиянии парасимпатической нервной системы на центральную, но и через увеличение секреции гипофиза. По исследованиям одного из наших товарищей, А. А. Данилова, препарат гипофиза—питуитрин—оказывает тормозящее влияние на спинальные рефлексы лягушки (13).

Мои собственные опыты с удалением гипофиза пока немногочисленны, так что вопрос о роли гипофиза в происхождении животного гипноза я оставляю пока открытым.

«Гипноз», вызванный раздражением g. jugulare, легко может быть прерван впрыскиванием адреналина (0,5 в разведении 1:150 000).

Примеры: Лягушки № 1 и 2 при многократном испытании в течение нескольких дней лежат неподвижно 3—5 мин.

16.I. 1935. Под наркозом произведено механическое раздражение с кровоизлиянием и размозжением мышц.

17.I. 1935. Утром обе, будучи уложены, лежат неподвижно больше 1 часа (я перевернула их сама).

Через 2 часа № 1 впрыснуто 0,5 адреналина, и она уложена на спину,—лежит неподвижно 5 мин., затем перевертывается, в течение 30—40 мин. при многократных попытках удается уложить только на $1^1/_2$—3 мин. Посажена в банку, живо реагирует. Через 1 ч. 15 м. снова, будучи уложена, лежит неподвижно больше 1 часа (я перевернула ее сама).

№ 2 уложена,—лежит неподвижно 10 мин., после чего ей впрыснуто 0,5 адреналина (на впрыскивание не реагирует). Через 5 мин. после впрыскивания перевертывается, после чего в течение 30—40 мин. удается уложить только на 2—3 мин. Посажена в банку, живо реагирует. Через 1 ч. 15 мин., будучи снова уложена, лежит неподвижно больше 2 часов (я перевернула ее сама).

В настоящем сообщении я не касаюсь вопроса, можно ли и насколько описанные явления у лягушки отождествлять с различными формами сна у других видов животных. Я должна только отметить, что мои данные вполне согласуются с данными W. R. Hess (14), который на основании своих опытов вызывания сна путем электрического раздражения определенных участков мозга приходит к заключению, что сон есть выражение превалирования парасимпатической нервной системы, бодрствование—превалирование симпатической, с данными J. Airila (15) и S. Morita (16) (из лаборатории H. H. Meyer), которые—первый у нормальных, а второй—у кроликов с удаленными полушариями—прерывали хлоралгидратный наркоз впрыскиванием симпатомиметических веществ—эфедрина и тетрагидробетанафтиламина, а также с данными Adler (17), которому впрыскиванием адреналина удавалось прерывать на время зимний сон ежа.

После того как эта работа была уже доложена, нам удалось получить ацетил-холин и поставить с ним несколько опытов. Ацетил-холин в дозах от 0,002 до 0,005 вызывает удлинение времени «гипноза», действуя, таким образом, аналогично пилокарпину.

Выводы

1. Подтверждена общая картина «гипноза» у лягушек, описанная Heubel (1877), В. Я. Данилевским (1881), Mangold и Eckstein (1919).

2. Удаление полушарий не изменяет картины «гипноза», что согласуется с данными указанных авторов.

3. После перерезки мозга по таламической области время «гипноза» удлиняется; лягушка может быть усажена в неестественную позу («поза Будды») на время до 1 ч. 20 м.

4. Продолжительный «гипноз» вызывается раздражением g. jugulare и впрыскиванием пилокарпина и ацетил-холина.

5. Впрыскивание адреналина прерывает «гипноз».

ЛИТЕРАТУРА

1. Schwenter M. D., Цит. по Hoffman R. W., Handbuch d. norm. u. pathol. Physiol. von Bethe u. and., *17*, 691, 1926.—2. Kircher A., Цит. по Hoffman.—3. Heubel E., Pflüg. Arch., *14*, 158, 1877.—4. Данилевский В. Я., Pflüg. Arch., *24*, 489, 1881.—5. Mangold E. u. Eckstein A., Pflüg. Arch., *177*, 1, 1919.—6. Тонких А. В., Русский физиологический журнал им. Сеченова, *8*, 31, 1925.—7. Тонких А. В., ibid., *10*, 85, 1927.—8. Тонких А. В., ibid., *13*, 11, 1930.—9. Кунстман К. И., Известия Научного ин-та им. Лесгафта, *14*, 1928.—10. Стрельцов В. В., Архив биологических наук, *31*, 1931.—11. Асратян Э. А., Архив биологических наук, *30*, 243, 1930.—12. Асратян Э. А., Физиологический журнал СССР, *18*, № 5, 739, 1935.—13. Данилов А. А., Неопубликованные исследования.—14. Hess W. R., C. r. S. Biol., *CVII*, № 25, 1333, 1931.—15. Airila Y., Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Therapie, *23*, 453, 1913.—16. Morita S., Arch. f. exper. Physiol. u. Pharmak., *78*, 218, 1915.—17. Adler L., Handbuch. d. norm. u. pathol. Physiol. von Bethe u. and., *17*, 127, 1926.

THE PARTICIPATION OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN SO-CALLED ANIMAL HYPNOSIS

A. V. Tonkikh

Division of Special and Evolutionary Physiology (in charge of Prof. L. A. Orbeli, M. A. Sc.) All-Union Institute of Exper. Medicine, Leningrad

1. The author confirms the general picture of hypnosis in frogs described by Heubel (1877), Danilevski (1881), Mangold and Eckstein (1919).

2. The assertion of the above-mentioned authors that the ablation of the hemispheres does not change this picture is also confirmed.

3. The duration of hypnosis is increased after thalamic section of the brain. Being placed in an unnatural posture (the «Buddha pose») the frogs retain it for as long as 1 hr. and 20 min.

4. Durable hypnosis is called forth by injection of pilocarpine or acetylcholine or stimulation of the jugular ganglion.

5. Injection of adrenaline interrupts hypnosis.

ВЛИЯНИЕ ДОБАВОЧНОГО ОТЯГОЩЕНИЯ НА КРИВУЮ МЫШЕЧНОГО УТОМЛЕНИЯ

Ф. Е. Тур

Из физиологической лаборатории 2-го Ленинградского мединститута (зав.—проф. Ф. Е. Тур)

Поступила в редакцию 17.VII.1936 г.

Высота мышечного сокращения, как известно, зависит от силы раздражения, величины нагрузки и связанного с ней растяжения мышцы и от состояния самого препарата. При увеличении нагрузки при той же силе раздражения обычно наблюдается уменьшение высоты сокращения. Но целым рядом исследователей (1) было показано, что переход от более слабых нагрузок к несколько более сильным сопровождается иногда увеличением высоты сокращения. Удовлетворительного объяснения этому явлению дано не было. Ввиду этого мною (2) и было предпринято специальное исследование этого вопроса.

Свои исследования я производил при помощи измерителя напряжения (Spannungsanzeiger) Fick (3). Мое внимание было сосредоточено на изучении влияния тяжести на силу мышечного сокращения при максимальных раздражениях одиночными индукционными ударами и при нагрузках от 10 и до 100 г. Полученные результаты привели меня к заключению, что повышение ординат в стадии утомления мышцы от увеличения нагрузки не может быть сведено к простому приросту силы раздражения вследствие прибавки большого груза. Таким образом, вопрос не получил своего окончательного решения. Поэтому мне казалось, что в настоящее время крайне желательно подвергнуть вопрос новому обследованию, устранив те недочеты в методике, которые имели место при предыдущем исследовании. Прежде всего необходимо устранить, насколько это возможно, значительное растяжение мышцы от прибавки большего груза, которое неизбежно при работе с измерителем напряжения Fick и которое, конечно, заодно окажет влияние и на изменение напряжения мышцы. Далее необходимо исследовать явления с меньшими грузами и более слабыми раздражениями. При сильных максимальных раздражениях с нерва добавочный груз на свежей мышце не может вызвать повышения ординат, так как сокращения мышцы максимальны. При слабых же или субмаксимальных раздражениях такое повышение возможно и на свежей мышце, если добавочный груз является раздражителем, возбуждение от которого складывается с таковым с нерва. Важно было также выяснить, наблюдаются ли явления повышения ординат в стадиях развившегося утомления только при значительных добавочных грузах или же оно будет и при малых нагрузках. Решение этого вопроса в том или другом смысле обусловливает и толкование явления. Исходя из этих соображений, я производил опыты следующим образом.

Мышечно-нервный аппарат (n. ischiadicus и m. gastrocnemius Ranae temporariae) помещался во влажную камеру. Сухожилье мышцы соединялось с легким записывающим рычагом под влажной камерой на расстоянии 5 см от оси вращения рычага.

Последний имел общую длину в 23 см. Тяжесть подвешивалась к оси рычага через блок, радиус которого равнялся 0,9 см. Раздражение на нерв наносилось размыкательными одиночными индукционными ударами при помощи метронома. Таким образом было устранено забрасывание рычага. Растяжение мышцы равнялось всего 0,2 высоты ординаты на записывающем барабане, т. е. при высоте ординаты в 1 см укорочение мышцы равно всего 2 мм, и при опускании рычага от подвешенного груза на 1 см растяжение мышцы также равно 2 мм. При данных соотношениях рычагов прикрепления мышцы и подвешивания тяжести, при нагрузке на ось рычага в 10, 20, 50, 100, 200 г нагрузка мышцы соответственно равна 1,4, 2,8, 7, 14, 28 г. Частота колебаний метронома—одно в секунду. Более частые раздражения, как показал опыт, часто осложняют картину, вызывая контрактуру мышцы, особенно при субмаксимальных и максимальных раздражениях. Расстояние между раздражающими электродами—5 мм. Увлажняющей жидкостью служит раствор Рингера. В первичной цепи аккумулятор—2 V.

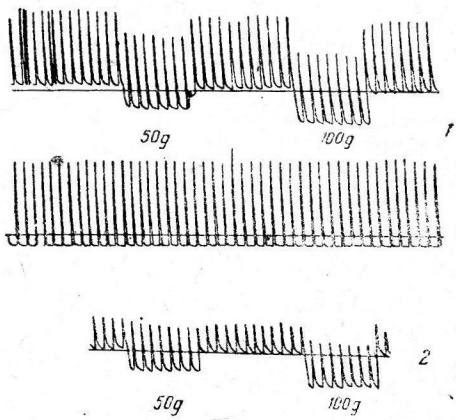


Рис. 1. Опыт 6.V. 1932 г. Отрезки одной и той же кривой утомления.

1—нижний отрезок—развитие лестницы; верхний—начальная стадия утомления; 2—более поздняя стадия утомления. Читать эту и все следующие кривые слева направо. Порог 53 см. Одиночные индукционные удары—1 в секунду при 49 см р. к. Постоянная нагрузка 10 г. Добавочные грузы указаны на кривой.

Производя в этих условиях опыты, я получил результаты, во многом сходные с полученными мною раньше. Вначале на свежей мышце, когда явление «лестницы» закончилось и мышца записывает ординаты постоянной высоты, увеличение нагрузки ведет к уменьшению высоты ординат или последние не изменяются вовсе. В более поздних стадиях утомления увеличение нагрузки ведет к повышению ординат, и чем позже по ходу утомления, тем резче сказывается разница между ординатами при постоянной нагрузке и ординатами после прибавки дополнительного груза. При этом большие нагрузки в более поздних стадиях дают и относительно более высокие ординаты.

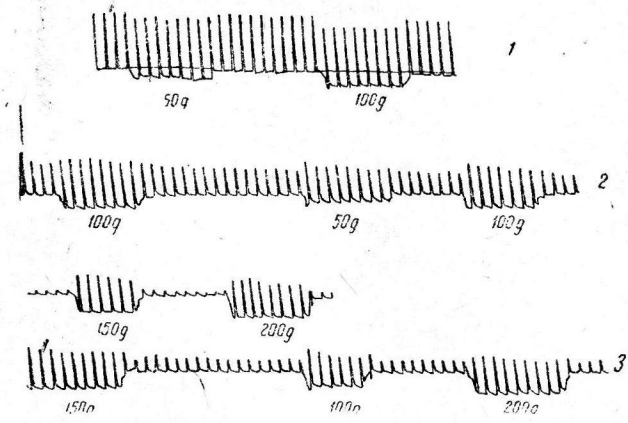


Рис. 2. Опыт 27.V. 1932 г. Отрезки из одной и той же кривой.

1—3 постепенное развитие утомления. Порог 55 см. Раздражение при 44 см р. к., частота раздражений 1 в секунду. Постоянное отягощение—50 г.

Увеличение мышечного сокращения при подвешивании добавочного груза сказывается более резко при постоянной нагрузке в пределах 40—50 г (т. е. на мышцу действует груз 5,6—7 г).

Это можно видеть из сравнения кривых опыта 6.V. 1932 г. (рис. 1) и кривых опытов 27.V. 1932 г. (рис. 2) и 20.VI. 1934 г. (рис. 3).

Из приведенных кривых видно также, что дополнительный груз вызывает тем большее повышение ординат, чем больше развились явления утомления. Это наблюдается во всех почти опытах, произведенных в большом числе (124 опыта), при вариациях в силе раздражения, числе наносимых раздражений в секунду, величине постоянного и добавочного грузов. Наиболее выгодными оказались субмаксимальные раздражения при частоте один индукционный удар в секунду,

при постоянном грузе в 50 г (на мышцу 7 г) и при добавочных нагрузках 100—200 г (на мышцу 14—28 г).

Из этих же кривых видно, что при данных условиях контрактуры мышцы при доведении ее до полного утомления не наблюдается на всем протяжении

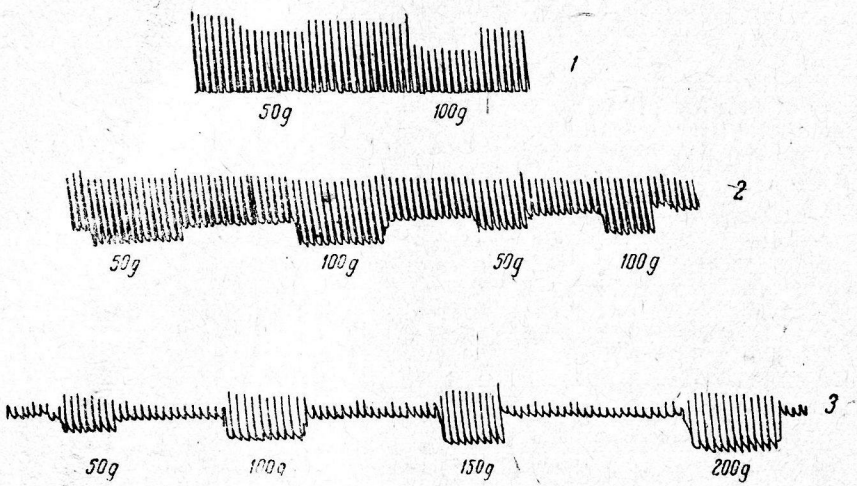


Рис. 3. Опыт 20.VI. 1934 г. Отрезки из одной и той же кривой.
1—3—постепенное развитие утомления. Порог 54 см. Раздражение при 42,5 см. Метроном—1 удар в секунду. Постоянное отягощение 50 г.

кривой утомления. На кривых опыта 6.V. 1932 г. и 27.V. 1932 г. вопреки категорическому утверждению S. Dantas (4), принимаемому в настоящее время большим числом физиологов, что утомленная мышца менее растяжима, чем неутомленная, мы видим, что по мере утомления «подножные» точки ординат опускаются ниже абсциссы, т. е. что с утомлением эластичность мышцы становится меньше: мышца легче растягивается одним и тем же грузом. Это видно на всех кривых, где не замешана контрактура мышц (при частых и сильных раздражениях).

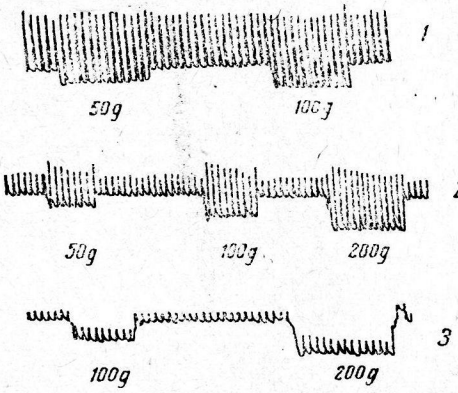


Рис. 4. Опыт 24.V. 1933 г. Отрезки из одной и той же кривой утомления.
1—3—постепенное развитие утомления. Порог 52,5 см, раздражение при 48 см. Постоянный груз 50 г. Другие условия опыта те же, что и в предыдущих опытах.

При относительно слабых раздражениях, при расстоянии катушек, меньшем на 4—5 см, чем пороговое, нередко наблюдается, что в конечных стадиях утомления соотношение между высотой ординат при постоянной нагрузке и при подвешенном добавочном грузе изменяется в невыгодную сторону. Так, например, на отрезке кривой 2 опыта 24.V.1933 г. (рис. 4) при средней стадии утомления высота ординат при постоянной нагрузке равна 0,35 см, а при добавочном грузе в 200 г она равна 1 см, тогда как на отрезке 3 из той же кривой при постоянной нагрузке высота ординат 0,2 см, а при добавочном грузе всего 0,3 см. В первом случае при одном сокращении мышца производит работу при 200 г почти в 12 раз большую, тогда как во втором—всего в 6 раз против работы до подвешивания добавочного груза. Здесь наблюдается обратное тому, что имеет место при субмаксимальных раздражениях, когда высота ординат при добавочной

нагрузке значительно превосходит ординаты до подвешивания добавочного груза в поздних стадиях утомления, а не в средних.

При очень слабых раздражениях, при расстоянии катушек, меньшем на 2—3 см, чем пороговое, в общем наблюдается та же картина, но разница в ординатах выражена слабее, что видно на отрезках кривой опыта 13.IV.1933 г. (рис. 5). Правда, здесь приходится брать добавочные грузы меньшие, не больше 100 г (на мышцу 14 г).

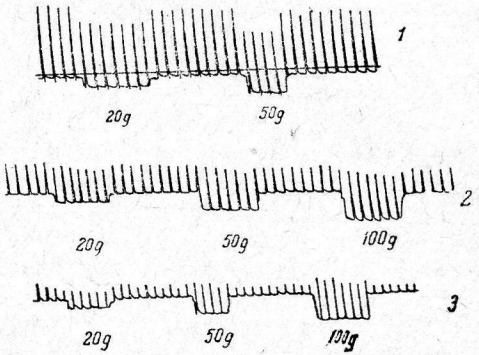


Рис. 5. Опыт 13.IV. 1933 г. Отрезки из одной и той же кривой.

1—3—постепенное развитие утомления. Порог 52,5 см, раздражение при 50 см. Метроном—1 удар в секунду (увелич. скорость вращения записывающего барабана). Постоянная нагрузка 10 г (на мышцу 1,4 г).

На зимних лягушках наблюдается в общем менее резко выраженное увеличение сокращения мышцы при добавочном грузе, чем на летних лягушках. При этом температура лаборатории мало влияла или почти не влияла на высоту ординат. Только несколько раз при температуре 6—7° было замечено еще большее уменьшение высоты ординат вообще и разницы между высотой ординат при постоянной нагрузке и высотой их при добавочном грузе. В качестве примера эффектов на зимних лягушках могут служить кривые из опыта 29.XII.1933 г. (рис. 6) и 19.I.1934 г. (рис. 7).

Итак, на основании результатов опытов мы можем оттенить следующие моменты.

1. Добавочное отягощение, присоединенное в начале кривой утомления, на свежей мышце влечет за собой понижение ординат.

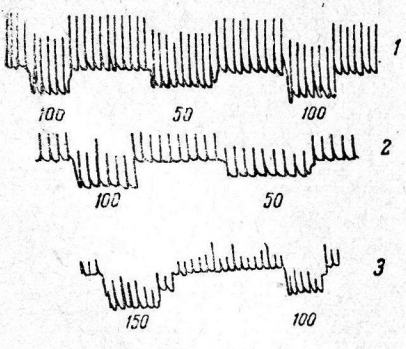


Рис. 6. Опыт 29.XII.1933 г. Отрезки из одной и той же миограммы.

1—3—постепенное развитие утомления. Порог 45 см, раздражение при 32 см. Постоянная нагрузка 10 г. Метроном—1 удар в секунду.

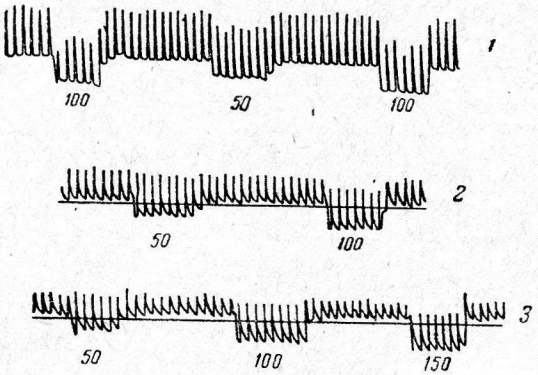


Рис. 7. Опыт 19.I.1934 г. Отрезки из одной и той же миограммы.

1—3—постепенное развитие утомления. Порог 52 см, раздражение при 46 см. Постоянная нагрузка 50 г. Метроном—1 удар в секунду.

2. По мере утомления мышцы добавочная нагрузка влечет за собой тем большее повышение ординат, чем позже по ходу утомления присоединяется эта добавочная нагрузка.

3. Увеличение высоты ординат растет с увеличением добавочного груза.

4. На летних лягушках явление протекает рельефнее, чем на зимних.

5. Наиболее выгодным одиночным раздражением является раздражение один раз в секунду при субмаксимальной силе его. Слабые раздражения дают эффект того же характера, но более слабо выраженный.

6. Наиболее выгодной постоянной нагрузкой, действующей на мышцу непрерывно в течение всего времени раздражения, является груз от 40 до 50 г (на ось рычага, т. е. на мышцу 5,6—7 г).

7. При малых добавочных грузах, какие чаще всего применялись в наших опытах (на ось рычага—50, 100, 150 и 200), присоединение добавочного груза влечет за собой в стадии значительного и в стадии сильного утомления мышцы повышение ординат. Явления протекают так же, как они наблюдались нами раньше, при упомянутых выше опытах с измерителем мышечного напряжения при нагрузках в 10, 20 и 100 г на мышцу при максимальных раздражениях.

Как же толковать повышение ординат в стадиях утомления мышцы при добавочной нагрузке? Ответом на вопрос могло бы служить следующее толкование.

Добавочный груз вызывает деформацию в мышце и тем самым является добавочным раздражителем. Раздражение в мышце вследствие растяжения ее, действуя одновременно с раздражением, приходящим сюда с нерва, создает условия сильного возбуждения и на свежей мышце ведет к развитию торможения — высота ординат уменьшается. Но по мере утомления мышцы та же сила раздражения с нерва не может уже создать прежней силы возбуждения. Теперь прибавка нового раздражения с мышцы (вследствие растяжения ее) к уже существующему с нерва, как бы ослабленному, может лишь усилить это последнее и повести к повышению сокращающей мышцы.

Однако такому толкованию мешают следующие соображения. В данных опытах растяжение мышцы очень мало (2—4 мм), и возникающее от прибавки добавочного груза раздражение не может быть настолько сильным, чтобы субмаксимальное раздражение перевести в тормозное, особенно в тех случаях, когда раздражения с нерва были далеки от максимальных. Но, если и допустить, что приходящие с мышцы раздражения достаточны для создания условий торможения, тогда в опытах, в которых брались слабые раздражения с нерва, 2—4 см от порога, добавочный груз должен был бы вызвать повышение ординат и на свежей мышце, чего не наблюдается. При всех применявшихся добавочных грузах и в этих опытах на свежей мышце неизменно наблюдалось понижение сокращений.

Мы, однако, считаем более приемлемым объяснением наблюдавшихся явлений при добавочной нагрузке следующее: при раздражении с нерва утомление локализуется в нервных окончаниях. В то время как с нерва раздражения по всей шкале индукционного аппарата дают лишь слабые сокращения мышцы, прямое раздражение мышцы дает еще значительно более сильные сокращения. По мере утомления мышцы передача возбуждения с нерва на мышцу все более и более затрудняется, тогда как сама мышца еще сохраняет в большей или меньшей степени свою возбудимость. Добавочный груз, являясь добавочным раздражителем мышцы, повышает ее возбудимость в той или другой степени в зависимости от величины нагрузки и от стадии утомления. Слабое возбуждение, достигающее мышцы вследствие раздражения нерва, встречает теперь в мышце повышенную возбудимость, в результате чего и получается более сильное сокращение. На свежей же мышце слабое изменение возбудимости мышцы не может сказаться на результатах действия значительно более сильного раздражения с нерва, и мышца отвечает обычным понижением сокращений при подвешивании добавочного груза.

Однако и это объяснение не может считаться исчерпывающим и безупречным. Явления эти, видимо, сложного происхождения и протекают в зависимости от состояния возбудимости препарата в данный момент (более рельефно влияние добавочной нагрузки на летних лягушках и на препаратах с высокой чувствительностью, слабее влияние нагрузки на вялых препаратах), влияния процессов, протекающих в мышце при ее растяже-

нии грузом, соотношения в данный момент между возбудимостью нерва и возбудимостью мышцы и др. Крайне интересно было бы применить в исследовании этих явлений хронаксиметрический метод и выяснить изохронизм нерва и мышцы в разных стадиях утомления вообще и при различных добавочных нагрузках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fick, Beiträge z. vgl. Physiologie, S. 52, 1863; R. Heidenhain, Mechanische Leistung, Wärmeentwickl. u. Stoffumsatz bei d. Muskeltätigkeit, ibid., S. 113, 1864; M. V. Frei, Arch. f. Anatomie u. Physiol., Physiol. Abteilung, S. 195, 1887; Чернов, Зап. Ак. наук, 1888; Santesson C., Skandinav. Arch. f. Physiologie, *1*, 3, 1889; *3*, 381, 1892; Н. Келлер, Влияние отягощения и переотягощения на высоту сокращения мышцы, Зап. Ак. наук, 1890.—2. Ф. Тур, К вопросу о влиянии тяжести на силу мышечного сокращения, Зап. Ак. наук, 1891.—3. Fick, Mechan. Arbeitusw., Th. 1, Cap. 1, 1882.—4. S. Dantas, Arch. f. Anatom. u. Physiol., Physiol. Abteilung, S. 419, 1903.

EINFLUSS EINER ZUSATZBELASTUNG AUF DIE ERMÜDUNGSKURVE DES MUSKELS

F. E. Tur

Aus dem Physiologischen Laboratorium des 2. Medizinischen Instituts, Leningrad

Meine Aufgabe hat in der Untersuchung der Frage über den Einfluss einer Zusatzbelastung auf die Muskelkontraktionskurve in verschiedenen Stadien der Ermüdung des Muskels bestanden. Die Versuche wurden an Nervenmuskelpräparaten von Temporarien ausgeführt; der Nerv wurde durch einzelne faradische Öffnungsschläge gereizt (Metronom mit Quecksilberkontakten). Eine Federung des Registierhebels war dadurch beseitigt, dass der Hebel sehr leicht war und auf seine Achse ein Gewicht angebracht wurde. Bei der Belastung der Hebelachse mit 10, 20,50, 100 und 200 g. war die Belastung des Muskels entsprechend 1,4—2,8—7,0—14,0—28,0. Das Verhältnis zwischen den Hebelteilen war derartig hergestellt, dass 1 cm der Höhe der Ordinate einer Verkürzung des Muskels um 2 mm entsprach.

Bei konstanter Belastung der Hebelaxe mit 10—50,0 g. wurde in verschiedenen Stadien der Ermüdung des Muskels ein Zusatzgewicht von 10,0—200,0 g. angebracht. Der Einfluss der Zusatzbelastung ist aus den myographischen Kurven ersichtlich, in denen die Zahlen die Grösse des an die Hebelaxe angebrachten Zusatzgewichts angeben.

Auf Grund der erhaltenen Versuchsergebnisse können nachstehende Schlussfolgerungen gemacht werden:

1. Durch eine Zusatzbelastung, die während des Anfangsstadiums der Ermüdungskurve des Muskels appliziert wird, wird eine Herabsetzung der Ordinaten hervorgebracht.

2. Mit der Zunahme der Ermüdung des Muskels ruft die Zusatzbelastung eine desto grössere Steigerung der Ordinaten hervor, je später diese Zusatzbelastung im Laufe der zunehmenden Ermüdung appliziert wird.

3. Der Anstieg der Höhe der Ordinaten nimmt mit der Grösse des Zusatzgewichts zu.

4. Diese Erscheinungen treten bei Sommerfröschen deutlicher hervor als bei Winterfröschen.

5. Diese Erscheinung tritt am deutlichsten hervor, wenn die Frequenz der Reizschläge 1 in 1 Sek. beträgt und die Reizstärke eine submaximale ist; bei schwächeren Reizungen tritt diese Erscheinung ebenfalls hervor, doch ist sie bedeutend weniger deutlich.

6. Die günstigste konstante, während der gesamten Versuchszeit auf den Muskel einwirkende, Belastung schwankt zwischen 40,0—50,0 (auf den Muskel wirken 5,6—7,0).

7. Sehr geringe Zusatzbelastungen bewirken einen Anstieg der Ordinaten im Stadium einer bedeutenden und starken Ermüdung des Muskels.

Die beobachteten Erscheinungen könnten sich folgendermassen erklären lassen: bei der indirekten Reizung des Muskels sind die Prozesse der Ermüdung in den Nervenendigungen lokalisiert; zu der Zeit, wo vom Nerv aus durch Induktionsreize verschiedener Intensität nur sehr schwache Muskelkontraktionen bewirkt werden, rufen die direkt apllizierten Reize bedeutend stärkere Muskelkontraktionen hervor; mit der Zunahme der Ermüdung des Muskels wird die Übertragung der Erregung vom Nerv auf den Muskel immer mehr und mehr erschwert, während die Erregbarkeit des Muskels selbst mehr oder weniger erhalten bleibt. Durch die Zusatzbelastung des Muskels, die die Bedeutung einer Zusatzreizung desselben hat, wird die Erregbarkeit des Muskels gesteigert; der Grad der Steigerung der Erregbarkeit hängt von der Grösse der Zusatzbelastung und vom Stadium der Ermüdung des Muskels ab. Eine schwache vom Nerv auf den Muskel übergehende Erregung fällt auf ein Gewebe, dessen Erregbarkeit gesteigert ist; sie bewirkt deshalb eine stärkere Muskelkontraktion. Am frischen, wenig oder überhaupt nicht ermüdeten Muskel kann eine schwache Veränderung der Erregbarkeit auf die Wirkung einer bedeutend stärkeren vom Nerv zum Muskel gelangenden Erregung keinen Einfluss ausüben, weshalb der Muskel die Applikation eines Zusatzgewichts durch eine Abschwächung der Kontraktion beantwortet.

Die gegebene Erklärung ist kaum gänzlich einwandfrei; die beschriebenen Erscheinungen sind offensichtlich bedeutend komplizierter; ihr Verlauf wird durch die jeweilige Erregbarkeit des Präparates bestimmt; ferner müssen sie vom Einflusse des im Muskel bei seiner durch das Gewicht bedingten Dehnung stattfindenden Prozesses, von den Beziehungen zwischen der Erregbarkeit der Nerven und der Erregbarkeit des Muskels und dergleichen abhängen. Es wäre wohl sehr erwünscht, diese Erscheinung einer genaueren chronaximetrischen und galvanometrischen Durchprüfung zu unterziehen.

ОБ УСЛОВНО-ОТРАЖЕННОМ ДЕЙСТВИИ

А. Ухтомский

Ленинград

Поступила в редакцию 23.IX.1936.

1

У Декарта уже есть состав понятия рефлекса, но нет еще этого понятия как особого имени. «Механизм нашего тела слажен так», по словам французского мыслителя, «что при движении руки к нашему глазу возбуждается в нашем мозгу другое движение, которое проводит (conduit) животных духов (esprits animaux) к мышцам, опускающим веки». Животные духи, по представлению автора, это наиболее подвижные частицы из крови, которые отбираются из последней нервными путями с тем, чтобы передаться сначала в поры мозга, а потом от мозга к мышцам. Так с роковой неизбежностью машины складываются и сложные человеческие поступки, те образы действия, которые мы называем страстями и пытаемся критиковать в то время, как их следовало бы изучать, как всякий другой физический механизм (1). Как всегда, зачаток будущего научного понятия в своем первоначальном зародыше содержит значительно более, чем будет впоследствии, когда школа выработает из него строго очерченный шаблон. Современный адепт учения о неразделимости нервного и гуморального действия может не без основания сказать, что вот сам Декарт полагал рефлекторное действие не иначе, как через посредство элементов крови; а с другой стороны, уже с самого начала этот «механизм нашего тела» привлекается автором принципиально для объяснения страстей и натуральных влечений, т. е. того, что в других терминах называют инстинктами. Разумно ли критиковать страсти и инстинкты—вот тема, которая ставилась знаменитым французом в особенности, когда он выдвигал идею отраженного действия.

Рефлекс как термин со все более суживающимся и специализирующимся значением чисто нервного акта, служащего ответом центров на стимуляцию чувствующих нервов, вырабатывался постепенно у авторов XVIII—XIX столетия (2). Мысль, брошенную Декартом, предстояло расшифровать на достаточно простых и доступных эксперименту примерах и вместе с тем превратить рефлекс из общего понятия в наглядно-удобное аналитическое средство для изучения нервной деятельности. К началу нашего столетия учение о рефлексах превратилось в одну из плодотворнейших и увлекательнейших глав классической физиологии. Русская наука успела дать здесь к этому времени знаменитые работы И. М. Сеченова (3).

В самом термине «рефлекс» сказалась попытка физиологов дать перевод исходной мысли Декарта на язык физики, уподобив движение импульсов в мозгу отражению света от рефлектора. Пленяла в особенности полносвязность и однозначность процесса отражения света при заданных условиях; а оптическое уподобление было тем уместнее, что зависимость отражения лучей от условий падения их связана ведь с именем того же Декарта.

Нам понятна логика возникновения физиологического понятия «рефлекс» и «отраженное действие». Но тотчас же поднимается вопрос, что же надо понимать под отражением в применении собственно к нервным актам; где отражение и что отражается при рефлексе, например, кашля или чихания, или слюноотделения?

2

Отражение часто понимается, собственно, как отбрасывание. В таком случае, чтобы наше уподобление физической зависимости было плодотворно, нужно дать отчет для физиологического аппарата, *что, сколько и как* в нем отбрасывается. В физической модели отбрасывается то, что и приходит; отбрасывается столько, сколько приходит (или пропорционально этому); отбрасывается так, как и приходит (или в простой зависимости от того, как приходит). Как обстоит дело при физиологическом отражении? Попытки ответить на возбудившиеся здесь вопросы навели науку на плодотворные искания и на новые факты. Но рано или поздно должно было обратить внимание и на то, что постановка проблемы здесь весьма односторонняя и скрывает в себе предрассудочную характеристику рефлекторного прибора как механизма отбрасывания и устранения воздействий внешней среды на организм.

Как будто рефлекс всегда и принципиально занят лишь обеспечением организму максимума равновесия и покоя, возвращением его к усредненному бездеятельному состоянию! Некоторые прямолинейные физиологи и приходили к такому обобщению, будто задача рефлекса прежде всего в ликвидации того раздражения, которое его вызвало (4). При этом рефлекс, повидимому, превращался бы—более или менее неизбежно—в фактор регресса, способствуя развитию по преимуществу покоящихся паразитических форм с редуцирующимися органами чувств. Прибор, предназначенный для того, чтобы по возможности экономно и быстро прекращать начавшуюся рецепцию, не способствовал бы развитию и упражнению последней, а вследствие этого повел бы к оскудению самого рефлекторного действия (5).

В других случаях пробуют понять физиологическое отражение в особенности как отображение. Если отбрасывание имело в виду преимущественно двигательное выражение физиологического отражения, то отображение обращает внимание в особенности на рецепцию и притом на рецепцию, направленную на адекватное воспроизведение данной среды ради достаточного соответствия текущей деятельности текущим внешним условиям (6). Здесь так же не трудно впасть в односторонность, если представлять себе аппарат отображения своего рода пассивным зеркалом, tabula rasa, которая воспроизводит среду тем точнее, чем менее изменяет ее своим вмешательством. Бесспорно, что ученый натуралист стремится изучить свой предмет прежде всего в его неприкосновенной независимости, боясь более всего внести в него «артефакты» от себя, пока не привык держать под строгим отчетом свои собственные действия. И, однако, устранить принципиально свою активность ради точнейшего отображения реальности—это значило бы и для натуралиста, и для философа впасть в химеру, тем более далекую от правды, что ведь всякое знание и узнавание стóят и натуралисту, и философу прежде всего труда и преодоления своего неумения и внешних препятствий. Научиться часами сохранять неподвижную позу для того, чтобы рассматривать предмет «вполне объективно», как будто бы тебя самого тут и нет, это, прежде всего, достижение в области двигательного аппарата и его иннервационной дисциплины. Заслугою, в особенности американской психологической школы, было утверждение вопреки традиционному интеллектуализму некоторых Европы, что нельзя достаточно изобильно и правильно отражать и отображать среду, если не действо-

вать в ней. Нужно нарочито действовать, чтобы хорошо отображать (7). Это убеждение и послужило побудителем к тому, чтобы заинтересовать психологов физиологией поведения (8). Со сравнительно-физиологической точки зрения связь между впечатлительностью к внешним событиям и адекватною деятельностью существа посреди этих событий взаимна.

Степень отображения текущих событий во впечатлительности животного выражается в деятельности его посреди данных событий, но также и зависит от образа действия данного животного в отношении событий среды. Поведение предопределяет способ восприятия среды так же, как степень рецепции среды определяет поведение. Эта взаимная зависимость перестает быть загадочным кругом, как только она развернется для нас во времени, в последовательный ряд звеньев в виде определяющих друг друга конкретных событий внутри организма и в его окружении. Объем восприятия и степень осведомленности в окружающей среде у норвежской селедки, у крысы и у ливийского льва различаются приблизительно так же, как и их поведение, а сторонний наблюдатель-физиолог со своей стороны может теоретически озадачиваться, как это на одну и ту же среду, известную до сих пор ему—человеку, при относительно высокой гомологии мускулатуры млекопитающих, рефлекторное поведение животных оказывается еще более специфическим и диференцированным по видам, подвидам и разновидностям, чем их морфология. На одну и ту же физическую среду тигр реагирует по-тигриному и лев—по-львиному. Это говорит в особенности о том, что среда, физически одинаковая, физиологически различна для обитающих в ней различных животных видов, и различна прежде всего по образу рецепции в ней. Рецепируемая среда изменяется не только по глубине в пространстве и времени, не только количественно, но и качественно, в зависимости от образа поведения животного.

3

У нас есть веские основания полагать, что низшие позвоночные (значительная часть рыб) не способны к рецепции неподвижного предмета как такового. Пребывая со своей стороны все время в состоянии неугомонного движения, такое животное постоянно участвует непосредственно в движении окружающей среды, рецепирует ее находу как течение множества одновременных и последовательных процессов, начиная струением воды и изменениями концентраций вещества в ней. Зрение играет роль лишь корректирующего рецептора на ходу влечения, созданного другими стимулами, в особенности обонянием. Оно рецепирует лишь движущийся по отношению к глазу источник света. В этом отношении у низших оно аналогично тому, что наблюдается у более высоких форм позвоночных после удаления коры головного мозга: декортицированный голодный сокол бросается на комок бумаги, как только последний начнет двигаться, но остается часами индиферентным к неподвижному куску мяса. Поистине можно сказать, что рыбка в нашем ручье распознает окружающую среду, поскольку неугомонно вмешивается в нее своим собственным телом и воздействует на нее.

Для того чтобы из окружающей среды для животного открылся и выделился «неподвижный предмет» как источник некоторых стационарных форм стимуляции и носитель стационарных свойств, от самого животного требуется уже многое. Оно прежде всего должно выработать со своей стороны способность быстро переходит от движения к активно обеспечиваемому покою и оцепеневать в этом состоянии активного покоя неопределенно долго, пока требуется бдительная исследующая рецепция «предмета» на расстоянии ранее всякого дальнейшего соприкосновения с ним. Зрение превращается в рассматривание, слух—в акустическое исследование среды. На кошке мы уже можем видеть, как мгновенно способна она обо-

рвать текущее движение, например, вылизывание шерсти, чтобы внезапно застыть в позе бдительного внимания к дальнему звуку, не успев даже убрать языка и оставив его неподвижно высунутым в последней его тонической позе, в которой застал его загадочный акустический раздражитель. Нужен уже высокий нервный аппарат, чтобы так внезапно перескакивать от состояния движения к такому «отсутствию себя в своей среде», бдительного ее наблюдения. Здесь перед нами уже высоко развитая работа торможения и притом на весьма высоко лабильном нервном субстрате, где и наступление возбуждения, и его обрыв могут возникать срочно. Выделение «предмета», его открытие в калейдоскопе изменяющейся среды, не могли образоваться, пока не сложилась достаточно высоко развитая позно-тоническая рефлекторная иннервация, опирающаяся на проприоцепцию и лабиринты, а в распоряжение животного не пришла возможность держать голову «в нормальном положении» и стоять перед средой неподвижно. И точно так же условие выделения себя как «субъекта» наблюдения из наблюдаемой среды невозможно для животного, пока оно всецело возится в среде как ее механический элемент и непосредственный участник.

Новые формы рецепции среды отправляются от нового образа двигательного поведения в среде, когда неугомонное движение по ближайшим поводам среды сменяется длительными планомерными торможениями множества двигательных позывов ради обеспечения позы более дальнозоркого наблюдения за предстоящим предметом, открывающимся впереди. Опять-таки образ поведения определяет образ рецепции по крайней мере на столько же, насколько рецепция определяет двигательное поведение.

Что касается собственно человека, онтогенетический путь его рефлекторного развития в самых общих чертах таков: от диффузной связи со своей средой, когда он сам в ней неугомонно движется и непосредственно участвует, к условному выделению себя из нее ради ее изучения с тем, чтобы далее уже намеренно вернуться опять к участию в ней, дабы не только ее изучить, но и целесообразно намеренно изменять.

Все разнообразнее и обильнее сказывающаяся взаимная зависимость между объемом рецепции животного и его образом поведения не допускает более старого представления об организме как о пачке независимых друг от друга рефлекторных дуг. И рефлекторная работа организма отнюдь не сводится на повторительное устранение новых данных раздражителей среды ради возвращения к прежнему исходному состоянию. В своей рефлекторной работе организм сам деятельно идет навстречу среде, все далее и далее изменяя свое исходное состояние, обогащаясь уменьями и расширяя границы рецепции.

4

То обстоятельство, что рефлекторное поведение животных разнообразится по видам, подвидам и индивидуальностями еще значительно более, чем их макроморфология, в частности, анатомия двигательных приборов, само по себе побуждает думать, что органы рецепции в среде должны, вероятно, диференцироваться скорее и обильнее, чем собственно органы мышечного движения. В первый раз обратил на это внимание знаменитый британский физиолог Sherrington, указав на исключительную физиологическую значительность незадолго перед тем установленного гистологического факта, что еще в спинном мозгу животных афферентные нейроны количественно преобладают над эфферентными (9). Это преобладание сензорных элементов оказалось выраженным тем более, чем более высокий центральный этаж взят под наблюдение. Отсюда «принцип конвергенции», модель «нейральной воронки», которые были указаны Шеррингтоном в качестве руководящей схемы для того, чтобы физиологически разобраться в цен-

тральном аппарате (9). Шеррингтоновские принципы отмечают собою, как успело отпечатлеться уже морфологически преобладание рецептивных приборов над исполнительными (двигательными). Но впервые И. П. Павлов со своими учениками осветил тот механизм и принцип, которыми это преобладание формируется находу работы организма. Это механизм «условного рефлекса» и принцип «временной связи». Если воронка Шеррингтона имела в виду постоянные рефлекторные дуги, закрепившие функциональную и морфологическую связь между собою наследственно и филогенетически, то И. П. Павлов улавливал самое закладывание и новообразование связи в этой воронке, привлечение все новых рецептивных сфер к конвергенции относительно эфферентных (исполнительных) приборов. Это подвижное вовлечение новых и новых рецептивных поводов и соответствующих путей для стимуляции того или иного исполнительного прибора возможно у высших лишь в присутствии коры полушарий. Связь исполнительного органа с новыми рецептивными поводами может закладываться, так сказать, случайно, вследствие того, что работа данного исполнительного органа имела случай более или менее совпадать во времени с данной дальней рецепцией. Кора бдительно примечает такие совпадения, закладывает по их поводу новые связи, сначала временные, а затем могущие закрепиться в качестве опыта и фонда, который будет использован животным для дальнейшей жизни. Перед нами «ассоциация» старых британских психологов в своем новообразовании и дальнейшем физиологическом действии, ставшая доступной точному эксперименту в условиях физиологической лаборатории. Вместе с тем перед нами и новая рефлекторная дуга в процессе своего закладывания и дальнейшего закрепления. И здесь же очень наглядное выражение того, как по поводу шаблонного действия в среде могут приобретать новое значение детали текущей рецепции, как могут складываться при этом новые рефлекторные дуги и как аппараты рецепции приобретают при этом все новые и новые возможности применения для углубляющегося анализа окружающей среды (10).

Здесь перед нами путь к пониманию того, как образ и объем применения двигательного аппарата могут характеризовать собою впоследствии образ и объем рецепции данного животного в его среде. Чем шире воронка, тем больше потенции действия, тем, впрочем, больше и труда торможения для того, чтобы обеспечить при обилии возможностей гармоническое единство действия в каждый отдельный момент, но и тем больше данных для обеспечения изобильного восприятия и адекватного действия в текущей среде. Если старинное учение об отраженном действии обращало внимание в особенности на то, что реактивное поведение животного отражает собою характер восприятия им среды, то теперь мы все более отдаем отчет еще и в том, что характер и степень восприятия среды отражают на себе поведение своего носителя в среде.

Предмет внешнего мира служит для нас раздражителем, в особенности пока мы не освоились с ним. Осваиваясь с внешними раздражителями, мы узнаем нашу среду, перестраиваясь при этом и сами, обогащаясь новыми умениями. Труд усвоения нового предмета есть абсолютное приобретение человека; это до известной степени преодоление себя и выход к новому уровню рецепции и деятельности.

То, как сложилась рецепция среды для другого, нередко может служить для нас неожиданностью и раздражением не менее сильным, чем новый, до сих пор неизвестный нам, предмет нашей среды. Осваиваясь с художественным образом, оставленным великим художником, мы перестраиваемся и растем, как и при непосредственном ознакомлении с новыми предметами. При этом переживается тот же процесс, что при непосредственном ознакомлении с вещами: сначала в подлинном смысле слова раздражение, может

быть, неприятное и даже мучительное впечатление от неожиданного и нового способа отражения вещей; затем постепенное освоение с предметом, включение его в ткань нашего опыта, а одновременно культивирование нашей рецепции, установка ее на новый уровень в дальнейшем. Гёте оставил нам классическую памятку о перестановке рецепции, пережитой им под влиянием итальянского искусства: «Мое внимание приковал к себе Микель Анжело тем, что мне было чуждо и неприятно то, как воспринималась им природа, потому что я не мог смотреть на нее такими огромными глазами, какими смотрел на нее он. Мне оставалось пока одно: запечатлеть в себе его образы... От Микель Анжело мы перешли в ложу Рафаэля, и нужно ли говорить о том, что этого не следовало теперь делать! Глазами, настроенными и расширенными под влиянием предыдущих громадных форм и великолепной законченности всех частей, уже нельзя было рассматривать остроумную игру арабесок... Пусть я был все тот же самый, я все-таки чувствовал себя измененным до мозга костей... Я считаю для себя днем второго рождения, подлинного перерождения тот момент, когда я оказался в Риме. И, однако, все это было для меня скорее делом труда и заботы, чем наслаждения. Перерабатывание меня изнутри шло своим чередом. Я мог, конечно, предполагать и до этого, что здесь будет для меня чему поучиться. Но я не мог думать, что мне придется возвратиться так далеко на положение школьника и что так много придется опять учиться и перестраиваться вновь...» (11).

5

В наше время нередко можно слышать, что понятие рефлекса сыграло свою роль и ожидать от него новых значительных плодов в новой науке не следует. Нам представляется, что для таких прогнозов достаточных оснований нет. И. П. Павлов дал великолепный пример того, как еще очень надолго может служить нам и как много нового способна дать науке концепция рефлекса, соответствующим образом приспособленная и углубленная для новых задач. Мы можем сказать, что И. П. Павлов впервые показал на экспериментальных примерах, как надо понимать и применять к делу модель рефлекса для того, чтобы она могла в самом деле сослужить ту службу, ради которой она и была задумана с самого начала, в XVII столетии, т. е. осветить физиологическую природу страстей и принудительно инстинктивных актов поведения. Уже в XVIII веке понятие рефлекса было так сужено и упрощено, что его оставалось применять лишь к местным нервным механизмам узкого значения, где оно и несло свою очередную службу. Широкие принципиальные задачи были отодвинуты надолго. Концепция условного рефлекса ставит их опять в порядок дня. Сравнительно с Декартом у нас теперь наиболее существенная разница в том, что сведение страстей и инстинктивных актов на механизмы рефлексов совсем не значит для нас, будто они представляют собою безапелляционную инстанцию, с которою уже нельзя разумно бороться. Именно в последние годы своей трудовой жизни И. П. Павлов допустил на очередь задачу генетического изучения того, как может измениться сам основной рефлекторный фонд, от которого отправляются условные рефлексы и который вместе с тем они могут изменять.

Условный рефлекс И. П. Павлова есть, без сомнения, лишь начало той новой экспериментальной дороги, которая намечена великим физиологом. Это частный и особый пример среди аппаратов, которыми совершается в человеке отражение и отраженная деятельность в том многообразном и общем значении, которое очерчено в теории отражения В. И. Ленина (12). «Рефлекс», «условное отражение», «теория отражения»—это отнюдь не простое совпадение омонимов. Замечательная теория отражения В. И. Ленина ставит

новые и новые задачи для физиологического учения о рефлексах; предстоят еще новые перестройки в самом понятии «рефлекс», дабы расширить его аналитическое применение. Не приходится сомневаться, что у рефлекторной теории впереди еще очень большое и плодотворное будущее, на пути к которому работа И. П. Павлова оставила чрезвычайный и неизгладимый след.

ЛИТЕРАТУРА

1. Descartes R., Les passions de l'âme, Paris, 1649; Amsterdam, 1630, p. 21, 53.—2. Swammerdam J., Biblia naturae, Amsterdam, 1737—8; R. Whytt, An essay on the vital and other involuntary motions, Edinburgh, 1751; Spalanzani, Sopra la reproduzione, Modena, 1768; Prochaska, Opera omnia, Vindobona, 1800; Ch. a. J. Bell. Anatomy and physiol. of the human body, London, 1829.—3. Сеченов И.М., Физиология нервной системы, 1866; Рефлексы головного мозга, 1866; Физиология нервных центров, 1891.—4. Landois L., Lehrbuch d. Physiol., 12 Aufl., Bd. II, 671, Berlin—Wien, 1909.—5. Ухтомский А., Русск. физиол. журн., *III*, 20, 1921. 6. Hall Marshall, On the reflex-function, Philosophical Transactions, London, 1833, p. 635.—7. James W., Principles of psychology, v. I and II, 1890. 8.—Thorndike, Animal Intelligence, New York, 1911.—9. Sherrington Ch., The integrative action of the N. S., London, 1911, p. 115—149, 233. 10.—Павлов И.П., Двадцатилетний опыт, Госиздат, Москва—Ленинград, 1923, Изд. 5-ое, Леногиз, 1932.—11. Göthe, Italienische Reise, по изданию Meyer's Volksbücher, Lpz., 2, 3 u. 20 Dez., 1786, S. 129—133.—12. Ленин В.И., Сочинения, т. XIII, Госиздат, Москва—Ленинград, 1928, стр. 110, 113, 149, 244.

SUR L'ACTION DU RÉFLEXE CONDITIONÉ

A. Oukhtomsky

Léningrad

L'auteur rapproche les deux grands principes physiologiques: le principe du common path et celui de la formation des réflexes conditionelsés. C'est d'ici qu'on peut voir le rôle de la conduite motrice de l'animal pour l'évolution et l'enrichissement de sa fonction réceptive dans son milieu. Le rang réceptif de l'animal, le degré de répercussion du milieu dans sa réception, le contenu quantitatif et qualitatif du milieu conçu, ce n'est pas seulement un déterminant mais encore un produit de la conduite et de ses tendances courantes.

CONTRIBUTI DEI MIEI COLLABORATORI ALL'OPERA DI I. P. PAWLOW SULLA SECREZIONE GASTRICA

Carlo Foà

Istituto di Fisiologia della R. Università di Milano

Le scoperte del P a w l o w nel vasto campo dei processi digestivi costituiscono uno dei capitoli più gloriosi e più universalmente noti della fisiologia, anche perchè i più salienti risulatiti di quelle indagini sperimentali, sono stati estesi alla fisiologia ed alla patologia umana.

A base delle ricerche del grande Maestro, per quanto riguarda la digestione gastrica, sta il suo metodo ingegnose e fondamentale del «piccolo stomaco». Non deve stupire se, data l'importanza di questo metodo e la difficoltà di realizzarlo, ci si sia adoprati per renderne più agevole e più sicura l'esecuzione.

A. C. Calabresi e P. Molinari-Tosatti parve opportuno cercare di diminuire la lunghezza dell'intervento, imputabile per gran parte alla legatura dei vasi della sottomucosa ed alla difficoltà delle suture necessarie per costruire e chiudere le due distinte tasche gastriche.

D'altra parte il pericolo d'inquinamento del peritoneo è rappresentato in minima misura dall'apertura della finestra per la detersione della cavità, ma sopra tutto, piuttosto, dal completo aprirsi dello stomaco, a cui ad un certo punto s'arriva, dopo il quale le delicate procedure ulteriori rendono quasi inevitabili il contatto di mani e strumenti con le superficie sierose e mucosa dello stomaco.

Nell'intento di abbreviare la durata dell'intervento, e di proteggere al massimo grado la cavità peritoneale, si opera in due tempi:

A) P r e p a r a z i o n e

a) L'animale viene lasciato digiuno a sola acqua per 1—2 giorni.

b) Pochi minuti prima dell'operazione sondaggio e lavaggio accurato dello stomaco, seguito da completo svuotamento del viscere.

B) O p e r a z i o n e

a) Taglio laparotomico mediano, dell'appendice xifoide per circa 15 centimetri.

b) Estrazione dello stomaco e del grande omento, evitando la fuoruscita della milza e di anse del tenue.

c) Legatura dell'esofago, poco sopra il cardia, con sottile nastro di gomma passando al di sotto dei vasi che lo fiancheggiano: rapida spremitura dello stomaco; analoga legatura al piloro.

d) Legatura dei vasi gastro-epiploici di destra fra due lacci (*C*, *C'*; fig. 1); tre dita trasverse sotto il piloro (*A* rappresenta nella fig. 1 questo punto ideale), legatura praticata in prossimità della parete gastrica, e per un breve

tratto (D, D^1; fig. 1), dei vasellini tributari od emissari dell'arteria e della vena gastro-epiploiche. Sezione di questa, dei vasellini già allacciati e del relativo omento fra DD';.

e) Apertura di una larga breccia nel grande epliploon (AE, fig. 1); tale da permettere di dominare agevolmente la parete posteriore dello stomaco e di introdurre le branche posteriori delle pinze da resezione.

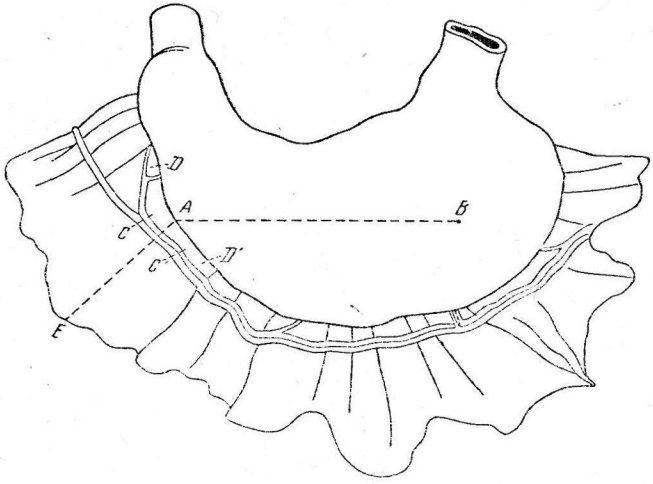


Fig. 1.

f) Collocamento di due robuste pinze da resezione (p, p', fig. 2) (2) che esorbitano col loro estremo libero della parete gastrica. La loro ubicazione dev'essere tale che l'interstizio che la separa sia la linea ideale AB (fig. 1).

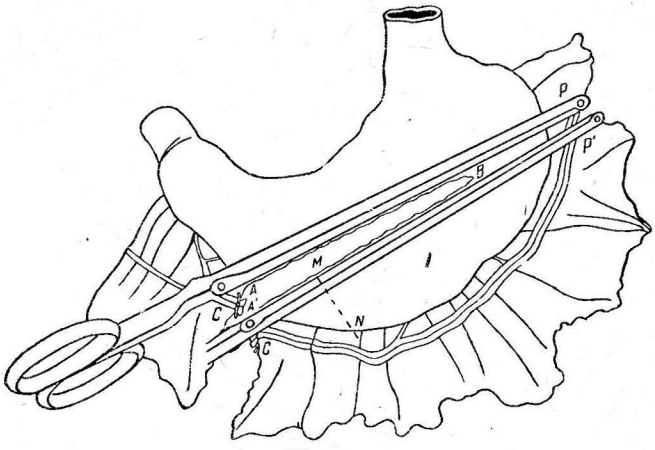


Fig. 2.

La posizione di A è nota; B si trova ad und decina di centimetri da A ed a circa tre dita trasverse della grande curvatura.

g) Sezione col galvano-cauterio lungo A/B; collocamento in B di una pinza di Péan, per chiudere il vertice della ferita ed impedire la fuoriscita di eventuale contenuto gastrico. Detersione rapida delle labbra della ferita, asportazione di qualche lembetto escarotico.

h) Sutura a sopragitto ed a tutto spessore di AB ed $A'B$ (fig. 2). Quest'ultima sutura, poichè il tratto $M\,A'N$ è destinato ad essere resecato, va fatta con due fili distinti nei segmenti $A'M$ ed MB.

i) Asportazione delle pinze di resezione, affondamento delle suture precedenti con nuove suture siero muscolari. Questa seconda sutura dalla parte del piccolo stomaco si comincia in *M*.

l) Dopo di ciò si toglie il Péan già collocato in *B*, avendo prima avuto l'avvertenza di porre due pinze Klemmer in *O P* e *Q R* (fig. 3) e similmente sulla parete posteriore.

L'incisione deve cadere in un primo tempo sulle sole tonache sierosa e muscolare, sulla sottomucosa e mucosa in un secondo tempo, e solo dopo

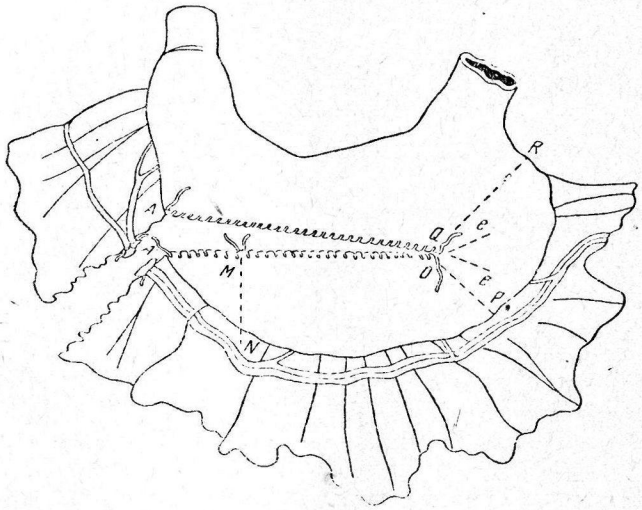


Fig. 3.

aver legati i vasellini di calibro un po' importante che corrono nello spessore della sottomucosa.

m) Divaricati allora i due emistomaci dal breve ponte che li congiunge si ottiene una figura come quella rappresentata schematicamente dalla fig. 4, in cui *B* indica il medesimo punto che nella fig. 3. Si resecano i triangolini *BHH'''* e *BH'H''*; e si incide la sola mucosa lungo *XY*. Indi, scollata questa tonaca per un certo tratto in due opposti lembi, si affastellano questi, coi margini nella mucosa che li continuano in due borse da tabacco *BH''YXH'''* e *BHXYH'*.

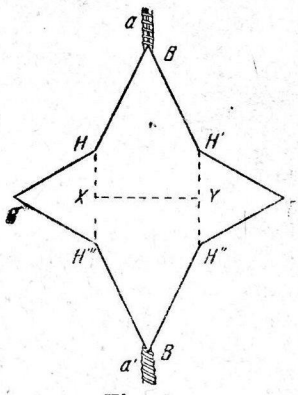


Fig. 4.

Il risultato finale di quest'ultimo tempo è rappresentato in sezione schematica dalla fig. 5.

n) Gli stomaci (*D d e d'*, fig. 5) sono ora totalmente divisi. Alla completa separazione delle sue sacche mucose (*C*, fig. 5) fa tuttavia riscontro la continuità delle tonache sierosa e muscolare (*a*, *b*) del ponte. I lembi di questo vengono ravvicinati con qualche punto.

o) Tolti i Klemmer *OP* e *QR* e resecato il cul di sacco terminale *MA'N* lungo *MN* (fig. 3) il piccolo stomaco, avvolto nell'omento, viene affondato, col resto del viscere, nella cavità addominale, facendo affiorare la bocca *MN* alla breccia laparatomica.

p) Sintesi delle pareti abdominali. La fistola del piccolo stomaco deve aprirsi 3—5 centimetri sotto l'appendice xifoide.

Lo studio fisiologico e clinico delle secrezione gastrica nell'uomo vien fatta generalmente col «pasto di prova», ma con questo metodo non è possibile

mai ottenere succo gastrico puro, nè perciò avere un'idea esatta della composizione di questo. Carnot, Koskowski e Libert, per evitare questo inconveniente, proposero nel 1932, di provocare la secrezione gastrica a stomaco vuoto, iniettando istammina. Ma un dubbio poteva restare che il succo secreto per azione dell'istammina non sia uguale a quello secreto per stimoli fisiologici.

Così dal punto di vista fisiologico come dal punto di vista dell'applicazione clinica, era utile studiare la secrezione gastrica da istammina, non in se sola considerata, ma in confronto con la secrezione provocata dalla stimolo fisiologico del pasto, e perciò il Molinari ha rivolto le sue ricerche alla risoluzione di questo problema, scegliendo a soggetto un cane operato di «piccolo stomaco» alla Pawlow, dal quale era possibile ottenere un succo gastrico puro secreto volta a volta sotto lo stimolo istamminico, o sotto quello del pasto.

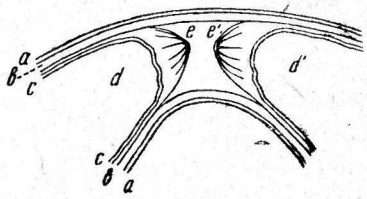


Fig. 5.

Nelle prime esperienze il contenuto in acido cloridrico del succo da pasto (3,79%) fu inferiore a quello del succo da istammina (5, 18%) mentre l'inverso accadde per il potere peptico (rispettivamente di 8 e di 4 U. P.). In seguito, mentre il succo da istammina andò raggiungendo valori molti alti per il potere peptico, e specialmente per la percentuale dell'acido cloridrico libero, parallelamente nel succo da pasto crebbero talmente i valori massimi dell'acido cloridrico e delle unità peptiche da avvicinarsi talvolta, per l'acido cloridrico libero, ai valori più alti del succo da istammina (6, 16—6,35% di fronte a 6,31—6,67% con pH=1,13 di fronte a pH=1,12), e da sorpassare per il potere peptico i più alti valori raggiunti dal succo da istammina (U. P.= =16—32 di fronte a U. P.=8—16).

Dall'esame delle curve della quantità di succo secreto, della produzione di acido cloridrico e del potere digerente in funzione del tempo pel succo da istammina e pel succo da pasto, si posson trarre le conclusioni seguenti:

La curva dell'acido cloridrico libero nel succo da istammina secreto dal «piccolo stomaco» di un cane, somiglia a quella che fu ottenuta sull'uomo normale (Hayme, Rehfuss, Torchiani) presentando come essa una fase crescente ed una decrescente.

La curva del potere peptico mostra che questo cresce in ritardo rispetto all'acidità e che raggiunge i valori massimi quando il flusso secreterio si va spegnendo. La curva della quantità di succo si eleva abbastanza rapidamente, si mantiene alta per qualche tempo, poi, con un certo ritardo rispetto alla curva dell'acidità, rapidamente discende.

La curva dell'acido cloridrico libero nel succo da pasto presenta diverse cuspidi.

La curva del potere peptico è anch'essa sinuosa e tende a raggiungere i valori più alti quando il flusso secretorio va diminuendo.

La curva della quantità di succo secreto sale rapidamente e poi con lievi ondulazioni decresce sino a zero.

Confrontando la curve dell'acidità del succo da istammina e di quello da pasto, si nota che in quest'ultima, il cui svolgimento e più protratto nel tempo, si possono identificare dei tratti a cui, con una certa approssimazione, è sovraponibile la curva tipica della secrezione acida da istammina. Questi tratti di curva corrispondono a momenti un po' lontani dall'assunzione del pasto, quando la digestione è in pieno svolgimento.

La curva della secrezione da istammina specialmente riguardo all'acido cloridrico libero, può pertanto essere considerata come l'imagine, abbreviata nel tempo, della completa e caratteristica curva della secrezione da pasto, come l'elemento essenziale di questa curva corrispondente a all'unica fase culminante di essa, o ad una delle fasi di maggiore attività. (Fig. 6, 7, 8.)

Dal punto di vista pratico possiamo affermare, che, malgrado le differenze notate nell'andamento della secrezione gastrica da istammina rispetto a quello della secrezione fisiologica da pasto, è giustificato l'uso della istam-

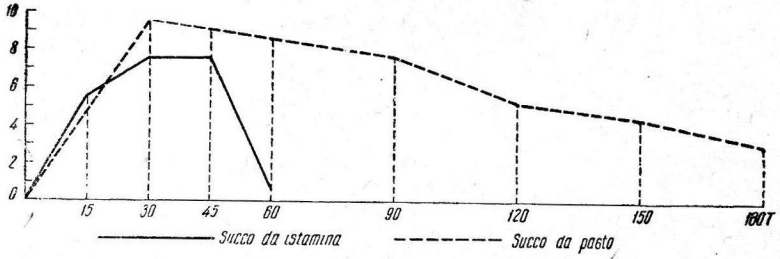


Fig. 6. Quantità di succo in funzione del tempo.

mina per saggiare la funzionalità gastrica nell'uomo. Quelle differenze, rilevanti sopratutto in rapporto ai tempi e alla durata della secrezione, costituiscono una causa di errore sempre molto più piccola di quella molto grosso-

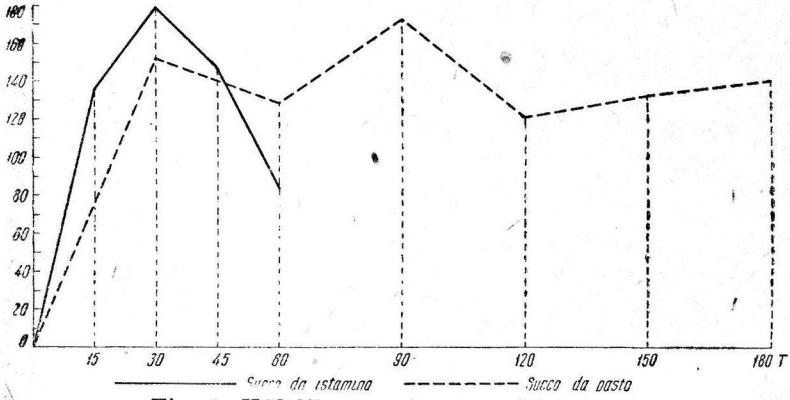


Fig. 7. HCl libero in funzione del tempo.

lana, che è costituita dalla commistione del succo gastrico col pasto di prova e coi relativi prodotti della iniziata digestione.

Il grande interesse destato dalle ricerche del Pawlow sulla «secrezione psichica» dello stomaco, portò ad indagare se anche sull'uomo si ottengano

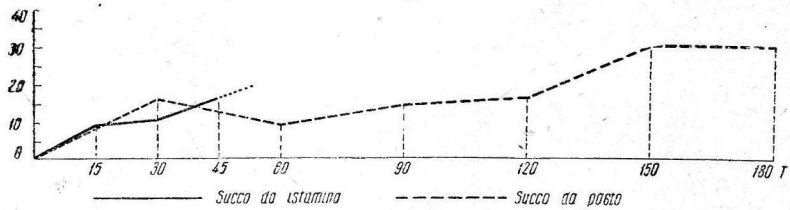


Fig. 8. U. P. in funzione del tempo.

risultati simili a quelli che con grande facilità si verificano nel cane. I risultati di questi indagini furono molto varii ed io stesso sperimentando su me e sopra un certo numero di uomini fra 20 e 30 anni, ottenni talora facilmente la secrezione «psichica» del succo gastrico, mentre nella maggior parte dei casi questa fu scarsa o nulla. Tali ricerche eran fatte sondando lo stomaco, dopo aver masticato, senza deglutire, un sapido pasto avendo forte appetito.

Ma ben più facili e sicure potevano essere le osservazioni se fatte sopra uomini portatori d'una fistola gastrica e nei quali l'esofago fosse completamente otturato.

Un tale caso potè studiare Achille Roncato.

Si trattava di un bambino di tre anni, robusto, al quale era stata praticata la fistola gastrica in seguito a stenosi completa dell'esofago causata da deglutizione di varichina.

Ogni esperienza fu sempre preceduta da un digiuno di 12 ore e da un abbondante lavacro dello stomaco.

Il sondaggio dello stomaco veniva fatto per mezzo della stessa sonda elastica che il paziente teneva in permanenza ed attraverso la quale veniva alimentato. All'estremità di essa veniva innestata una siringa da 10 c. c. per aspirare il contenuto gastrico.

Tutto ciò era sopportato dal bambino senza alcuna molestia.

Assaporando sostanze dolci o acide si provocava secrezione gastrica.

La sensazione dell'amaro non solamente non provoca secrezione gastrica, ma anzi esercita un'azione inibitoria che si prolunga per qualche tempo, impedendo che un successiva sensazione di dolce determini la secrezione gastrica.

Il salato non provoca secrezione ma non la inibisce.

La secrezione gastrica determinata dal pasto fittizio durò in media 10'—15' ed in qualche caso anche 20' dopo cessata la sensazione gustativa che l'aveva provocata.

La secrezione gastrica riflessa, a differenza di ciò che avviene nel cane, si può ottenere anche con sostanze che non sono gradite al gusto.

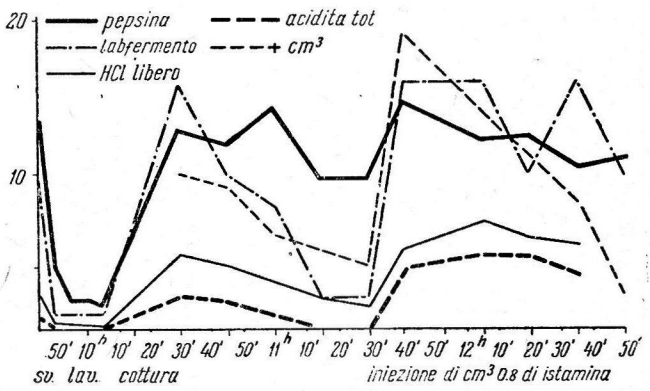


Fig. 9. Succo psichico «da cottura», e succo da istamina.

Così accedeva pel succo di limone. E' fuori dubbio che la tonalità psichica eserciti un'importante azione sulla secrezione gastrica riflessa, ma nel bambino il fattore psichico non è certo l'unico coefficiente della secrezione.

Le sensazioni di acido, di salato, e di amaro, pur riescendo ugualmente disgutose, tanto da provocare il pianto nel bambino, determinano tuttavia effetti diversi; nel primo caso una moderata secrezione, nel secondo nessuna secrezione, ma senza inibizione che si prolunghi per un certo tempo.

Il sondaggio dello stomaco, non preceduto da lavatura gastrica e compiuto subito dopo che il bambino, alla vista del cibo somministrato agli altri ammalati della sala, aveva insistentemente manifestato il desiderio di essere alimentato, fu sempre negativo.

Non fu mai osservata secrezione gastrica per stimoli esclusivamente psichici, per quanto intensi, e per quanto si cercasse di evitare qualsiasi influenza inibitrice.

Molto diversi furono i risultati ottenuti da C. Colombi e U. Sacchi sopra un uomo portatore da molti anni di una stenosi esofagea completa e di una fistola gastrica per la quale egli abitualmente si alimentava. In questo paziente, somministrando latte di bario, si osserva alla radioscopia che esso viene normalmente deglutito e scende nell'esofago fino a poco sopra il livello della biforcazione tracheale, ove si arresta essendo a quel punto il canale esofageo completamente chiuso.

Il tratto superiore dell'esofago appare notevolmente dilatato e termina in basso a cul di sacco con contorni perfettamente regolari. Le pareti esofagee sono soffici ed elastiche, il paziente, con grande facilità, riesce a contrarle volontariamente, rigurgitando gli ingesti nella bocca e quindi all'esterno.

Egli abitualmente assapora e deglutisce il cibo sinchè se ne riempie la porzione dilatata dell'esofago, poi lo rigurgita in un imbuto dal quale il bolo è fatto penetrare nel foro gastrico per mezzo di un tubo di gomma, che rimane permanentemente in situ, chiusa da una pinza di Moor. Solo con questo procedimento il paziente riesce a saziare la fame ed a soddisfare il suo vivo desiderio di assaporare buone vivande.

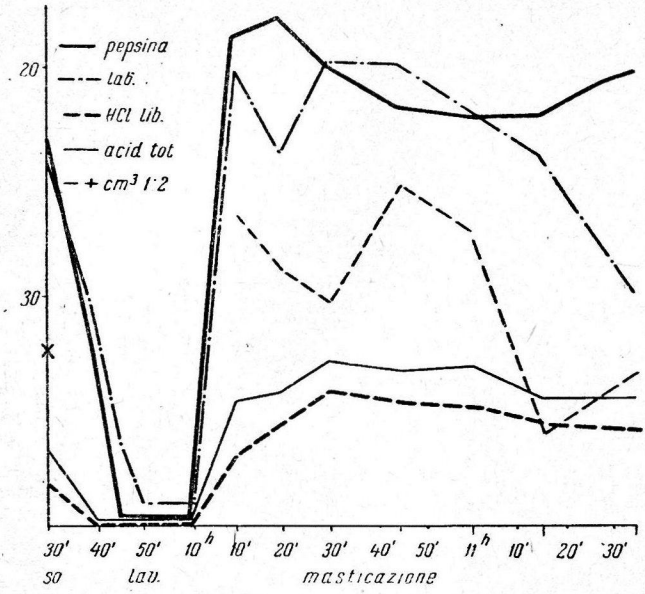


Fig. 10. Prova di masticazione di una colazione gradita ai gusti del paziente senza introduzione di alimento nello stomaco.

In tal modo egli vive da oltre vent'anni, in buona salute, e rappresenta perciò un caso singolarmente fortunato per le indagini «alla Pawlow» essendo escluso qualsiasi recente traumatismo, ed essendosi stabilito un nuovo stato di normalità fisiologica.

Su questo soggetto venne in vario modo sperimentato, indagando la intensità, la durata, l'andamento e la qualità della secrezione gastrica nella condizioni seguenti; stimolo psichico esercitato dal fatto che il paziente stesso, avendo appetito, cucinava da sè una sapida vivanda; stimolo psichico e riflesso della masticazione e deglutizione del bolo entro la chiusa sacca esofagea; iniezione di istammina.

Le figure 9, 10, 11 dimostrano il risultato di alcuni esperimenti eseguiti in condizioni diverse.

La preparazione del pasto provocò una evidente ed abbondante secrezione gastrica, puramente «psichica»

I sapori elementari, acido, salato, amaro, non hanno dato effetti rilevabili mentre il dolce ha determinato und discreta secrezione, essendo anche il sapore più gradito al paziente.

La masticazione degli alimenti scelti tra quelli più sapidi e più graditi al paziente, ha dato risultati più netti e valori assoluti più alti di quelli ottenuti col solo fattore psichico.

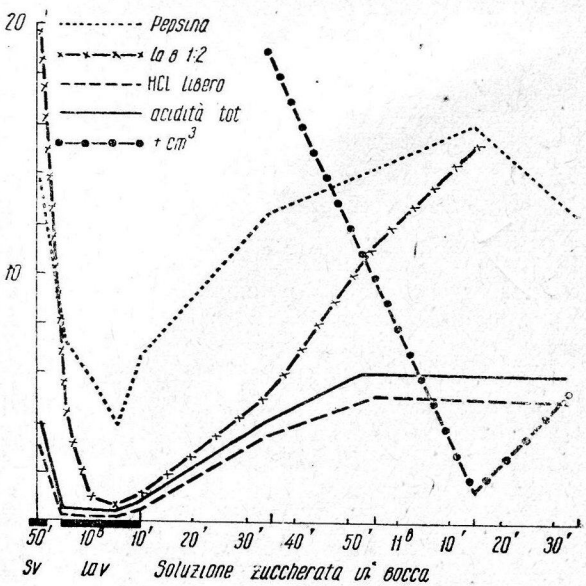


Fig. 11. Prova dell'introduzione in bocca di una soluzione zuccherata.

Fu confermata la somiglianza della secrezione psichica con quella determinata da istammina.

L' introduzione diretta nello stomaco di sostanza senza che il paziente ne conoscesse la natura, hanno confermato fatti ben noti; l'inibizione esercitato dell'olio, e l'influenza secretoria delle sostanze proteiche, e di taluni carboidrati.

L'introduzione diretta di glucosio nello stomaco senza che esso venga assaporato provoca la secrezione d'un succo privo di acido cloridrico, mentre se il paziente lo assapora, il piacere che ne prova determina la secrezione di un succo «psichico» di composizione normale, anche nei riguardi dell'acido cloridrico.

Sono lieto di dedicare questi modesti contributi della mia scuola alla memoria del grande fisiologo russo che le ha ispirate, rendendo cosi devoto omaggio al suo genio.

BIBLIOGRAFIA

1. C. Calabresi e P. Molinari-Tosatti, Boll. Soc. Ital. Biol. Sper, *III*. 1928.—2. P. Molinari—Tosatti. Arch. di Scienze Biologiche, *XIII*, 1928.—3. A. Roncato, Atti R. Ist. Veneto di Scienze, Lettere ed Arti, *LXXXIII*, 1924.—4. C. Colombi e U. Sacchi, Arch. Istituto Biochimico Italiano, 1931.

РАБОТЫ МОИХ СОТРУДНИКОВ, ИМЕЮЩИЕ ОТНОШЕНИЕ К ТРУДАМ И. П. ПАВЛОВА ПО ВОПРОСУ О ЖЕЛУДОЧНОЙ СЕКРЕЦИИ[1]

Carlo Foà

Istituto di Fisiologia della R. Università
di Milano

Открытия Павлова в области физиологии пищеварения пользуются всемирной известностью именно потому, что наиболее выдающиеся результаты этих экспериментальных исследований были распространены на физиологию и патологию человека.

В основу исследований великого ученого в части, касающейся желудочного пищеварения, положен его знаменитый метод изучения—«малый желудочек». Принимая во внимание важность этого метода и трудность его осуществления, неоднократно делали попытки к тому, чтобы сделать это оперативное вмешательство более легким и более простым.

C. Calabresi и P. Molinari-Tosatti при разрешении этого вопроса сочли наиболее подходящей попытку сократить длительность хирургического вмешательства, обусловливаемую главным образом перевязкой сосудов подслизистой ткани и трудностью наложения швов при образовании и зашивании обеих отделенных желудочных частей.

С другой стороны, опасность заражения брюшины вызывается лишь в незначительной степени моментом образования отверстия для очистки полости желудка; главным же образом она возникает в результате полного раскрытия желудка, так как при всех дальнейших манипуляциях прикосновение рук и инструментов и к серозной оболочке, и к слизистой оболочке желудка почти неизбежно.

В целях сокращения длительности операции и максимального предохранения брюшной полости от инфекции операция совершается в предложенной указанными авторами модификации следующим образом.

Подготовка

а) Животное заставляют голодать в течение 1—2 дней, не лишая его воды.

б) За несколько минут до операции производится зондирование и тщательное промывание желудка в целях возможно полного удаления содержимого.

[1] См. рис. в оргинальной статье

Операция

а) Разрез по средней линии со вскрытием брюшины от мечевидного отростка примерно на 15 см.

б) Извлечение желудка и сальника; при этом следует избегать извлечения селезенки и петель тонкой кишки.

в) Перевязка пищевода немного выше кардии с помощью тонкой резиновой ленты, причем ею захватывают также сопутствующие сосуды; быстрая выжимка содержимого желудка; аналогичная перевязка pylori.

г) Перевязка гастро-эпиплоических сосудов с правой стороны между двумя лигатурами (*CC'* на рис. 1), отступя на три пальца от пилоруса (*A* указывает на рис. 1 эту идеальную точку). Перевязка вблизи желудочной стенки и на небольшом участке (*DD'* на рис. 1) мелких веточек гастро-эпиплоических артерий и вены. Надрез последней, а также перевязанных уже сосудов и сальника между *D* и *D'*.

д) Далее делается широкое отверстие в большом сальнике (*AE* на рис. 1) с той целью, чтобы облегчить доступ к задней стенке желудка и получить возможность ввести заднюю ветвь жомов.

е) Наложение двух больших металлических кишечных жомов (*p*, *p'* на рис. 2), которые в кардиальной части выступают своими концами за край стенки желудка. Их положение должно быть таким, чтобы разделяющий промежуток совпадал с линией *AB* (рис. 1). Место точки *A* указано; точка *B* находится на расстоянии примерно 10 см от *A* и отстоит примерно на три пальца от большой кривизны (рис. 1 и 2).

ж) Разрез с помощью гальванокаутера по линии *AB*; наложение в точке *B* щипцов Пеана, чтобы закрыть верхушку раны и воспрепятствовать выходу чего бы то ни было, содержащегося в желудке. Быстрое очищение краев раны, удаление краев слизистой, покрывшихся струпьями.

з) Наложение непрерывных швов на всем протяжении отрезков *AB* и *A'B* (рис. 2); однако последний шов, вследствие того, что участок *MA'N* должен быть удален (фистульное отверстие), делается с помощью двух разных ниток на отрезках *A'M* и *MB*.

и) Удаление жомов; наложение второго ряда швов, захватывающих серозно-мышечный слой. Этот второй шов со стороны малого желудка начинается в точке *M*.

к) После этого пэаны, помещенные в точке *B*, снимаются; предварительно же накладываются две пары щипцов Клеммера на отрезках *OP* и *QR* (рис. 3), а также на задней стенке.

Разрез должен проникать в первую очередь только через серозный и мускульный покровы, во вторую очередь—через подслизистую и слизистую оболочки, и лишь тогда только можно перевязать сосуды более или менее значительного диаметра, проходящие в толще подслизистой оболочки.

л) Если развести затем обе половины желудка от узкого мостика, соединяющего их, то получится фигура, подобная той, которая изображена схематически на рис. 4, где точка *B* указывает на то же место, как и на рис. 3.

Вырезываются треугольнички *BHH'''* и *BH'H''* и надрезается одна только слизистая оболочка вдоль *XY*.

Затем, перерезав эту оболочку на некотором расстоянии, обе части ее скрепляются с краями соседней слизистой оболочки наподобие двух кисетов для табака *BH''YXH'''*, *BHXYH'*.

Окончательный результат этого последнего приема представлен схематически на рис. 5.

м) Полости (*d* и *d'* на рис. 5) теперь окончательно разделены.

При полном разделении обоих мешочков слизистой (*C* на рис. 5) сохраняется, однако, непрерывность серозного и мускульного покровов (*a*, *b*) мостика. Края мостика сшиваются.

н) После того как убраны щипцы Клеммера *OP* и *QR* и отделен тругольник *MA'N* по линии *MN* (рис. 3), малый желудочек, окруженный сальником, вкладывается с остальной частью внутренностей обратно в полость брюшины; место разреза *MN* подшивается к брюшной ране.

о) Зашивание брюшной стенки. Фистула малого желудочка должна открываться на 3—5 см под мечевидным отростком.

Физиологическое и клиническое изучение желудочной секреции у человека производится обычно с помощью «пробной пищи», но этим путем нельзя получить чистый желудочный сок и тем самым создать точное представление о составе последнего.

Carnot, Koskowski и Libert предложили в 1932 г. во избежание этого неудобства вызывать отделение желудочного сока натощак путем впрыскивания гистамина. Но при этом все же могло остаться сомнение в том, что желудочный сок, вызванный действием гистамина, действительно, одинаков по своему составу с соком, вызванным физиологическим раздражением.

Как с точки зрения физиологической, так и с точки зрения клинического применения интересно изучить секрецию желудочного сока, выделяющегося под влиянием гистамина, и сравнить ее с желудочной секрецией, вызванной физиологическим путем—пищей; поэтому Molinari занялся разрешением этого вопроса, избрав объектом собаку, у которой была сделана операция «малого желудочка» по способу Павлова; таким образом имелась возможность получать чистый желудочный сок либо под влиянием действия гистамина, либо с помощью пищи.

При первых опытах содержание соляной кислоты в соке, добытом с помощью пищи (3,79), было ниже, чем в соке, полученном посредством гистамина (5,18), тогда как для переваривающей силы имели место обратные отношения (переваривающая сила соответственно 8 и 4). В дальнейшем, в то время как в соке, полученном посредством гистамина, процент пептической активности продолжал повышаться и достигал весьма значительной величины, причем особенно увеличивалось процентное содержание свободной соляной кислоты, в соке от пищи также возрастали максимальные величины содержания соляной кислоты и пептической активности, доходившие иной раз для свободной соляной кислоты приблизительно до максимальных данных сока от гистамина (6, 16—6,35% по сравнению с 6,31—6,67%; pH=1,13 по сравнению с pH=1,12), а по пептической активности превышавшие наивысшие показатели сока, вызванного гистамином (переваривающая сила 16—32 по сравнению с 8—16).

На основании изучения кривых выделения желудочного сока, содержания соляной кислоты и переваривающей силы можно вывести следующие заключения относительно желудочного сока, полученного посредством гистамина, и сока, вызванного пищей.

Кривая свободной соляной кислоты в соке, вызванном гистамином и полученном из малого желудочка собаки, сходна с кривой, полученной в опытах со здоровыми людьми (Hayme, Rehfuss, Torchiani); на кривой можно отметить фазы возрастания и падения.

Кривая переваривающей силы обнаруживает более медленный подъем, нежели кривая кислотности; она достигает предельной высоты тогда, когда секреция начинает уменьшаться. Кривая количества сока возрастает сравнительно быстро, держится некоторое время на высоком уровне, а затем несколько медленнее, нежели кривая кислотности, начинает понижаться.

Кривая свободной соляной кислоты желудочного сока, полученного с помощью пищи, дает различные колебания.

Кривая переваривающей силы также колеблется; она, как правило, достигает максимальной высоты, когда секреция уменьшается. Кривая

количества выделенного сока быстро повышается, а затем, после нескольких волнообразных колебаний, спадает до нуля.

При сравнении кривой кислотности желудочного сока, вызванного гистамином, с кривой кислотности сока, полученного с помощью пищи, замечается, что на этой последней кривой могут быть установлены отдельные отрезки, когда может быть отмечено известное совпадение с типичной кривой секреции, вызванной гистамином. Эти отрезки кривой соответствуют моментам, наступающим через некоторое время после принятия пищи, т. е. когда пищеварительный процесс отличается большой интенсивностью.

Кривая секреции, вызванной гистамином, особенно в отношении свободной соляной кислоты, может рассматриваться как отображение, сокращенное во времени, полной и характерной кривой секреции, вызванной пищей, так как существенным элементом первой кривой является либо совпадение с единственной высшей точкой второй кривой, либо же совпадение с одним из подъемов последней (рис. 6, 7, 8).

С точки зрения практики мы можем утверждать, что, несмотря на указанные различия в процессе желудочной секреции, вызванной гистамином, по сравнению с процессом физиологической секреции, вызванной пищей, применение гистамина в целях возбуждения желудочной деятельности у человека вполне оправдано. Эти различия, относящиеся главным образом к темпам и длительности секреции, являются причиной ошибок несравненно более незначительных, чем те, которые происходят вследствие смешения желудочного сока с пробной пищей и с продуктами начавшегося пищеварения.

Большой интерес, вызванный работами Павлова по вопросу о «психической» секреции желудка, побудил заняться исследованием возможности добиться при опытах над человеком результатов, аналогичных тем, которые с большой легкостью обнаруживаются в опытах на собаках. Результаты этих изысканий были весьма различны, и я, производя опыты над самим собой, а также над целым рядом людей в возрасте от 20 до 30 лет, получал подчас «психическую» секрецию желудочного сока довольно легко, тогда как в большинстве случаев результаты были или сомнительными, или же прямо отрицательными. Эти опыты производились посредством зондирования желудка после того, как пациент разжевывал, но не проглатывал вкусную пищу при наличии хорошего аппетита.

Однако гораздо более демонстративными являются в этом отношении опыты, производившиеся над людьми, имевшими желудочную фистулу, у которых пищевод был совершенно непроходим.

Один из таких случаев имел возможность изучить Achille Roncato.

Дело идет о мальчике трех лет, крепкого сложения, которому была наложена желудочная фистула, вследствие полного стеноза пищевода, вызванного поглощением варихины.

Всем опытам предшествовало 12-часовое голодание и основательное промывание желудка.

Зондирование желудка производилось с помощью того же самого эластичного зонда, который пациент всегда носил при себе и через который он питался. На конце зонда был помещен 10 см³ шприц для высасывания содержимого желудка.

Все это ребенок переносил без малейших неудобств.

При вкусовых ощущениях, вызываемых сладкими или кислыми веществами, наступала секреция желудочного сока.

Ощущение горечи не только не вызывает желудочной секреции, но оказывает на некоторое время тормозящее действие; раздражение ротовой полости горечью препятствует возникновению секреции при последующем применении сладких веществ.

Соленая пища не вызывает желудочной секреции, но и не оказывает тормозящего действия, которое присуще горечам.

Желудочная секреция, вызванная жеванием твердой пищи, продолжалась в среднем 10—15 мин., а в некоторых случаях даже до 20 мин. после того, как прекращалось вкусовое ощущение, которое ее вызвало.

Рефлекторная желудочная секреция в отличие от того, что наблюдается у собак, может быть вызвана даже веществами, неприятными во вкусовом отношении.

Так, например, обстояло дело с лимонным соком. Нельзя, разумеется, сомневаться в том, что психическая тональность оказывает сильное влияние на рефлекторное выделение желудочного сока, но у ребенка психический фактор является, конечно, далеко не единственным фактором, влияющим на секрецию.

Ощущение кислого, соленого и горького, будучи одинаково неприятным на вкус, вплоть до того, что они вызывали у ребенка слезы, давали, однако, различные результаты; в одном случае—умеренную секрецию, в другом—отсутствие секреции, но без сколько-нибудь продолжительного тормозящего действия.

Зондирование желудка, которому не предшествовало его промывание и которое совершалось сразу после того, как мальчик при виде пищи, раздаваемой другим больным его палаты, настойчиво выражал желание быть накормленным, давало всегда отрицательные результаты.

Никогда не наблюдалось желудочной секреции при вызове ее исключительно психическим раздражением, как бы сильно ни было последнее и как бы ни старались избежать при этом побочных тормозных влияний.

Весьма различны были результаты, полученные C. Colombi и U. Sacchi при опытах над человеком, страдавшим в течение долгих лет полным стенозом пищевода и имевшим желудочную фистулу, через которую он обычно питался. У этого пациента при приеме внутрь молока с барием можно было наблюдать с помощью радиоскопии, что молоко проглатывалось им нормально и поступало в пищевод; однако оно задерживалось на уровне бифуркации трахеи, так как в этом месте пищевод был совершенно непроходим.

Верхний участок пищевода был у этого больного патологически расширен и заканчивался внизу тупиком, имевшем совершенно правильные очертания. Стенки пищевода были мягкими и эластичными; пациенту удавалось без труда произвольно сжимать их, выталкивая пищу обратно в рот и выбрасывая ее затем изо рта.

Этот больной был в состоянии принимать и проглатывать пищу до тех пор, пока не заполнялась вся расширенная часть пищевода; затем он извергал пищу в воронку, из которой она поступала в желудочную фистулу через резиновую трубку, которая постоянно оставалась in situ, будучи закрыта зажимом Мора. Только с помощью этого приема пациент мог утолять голод и удовлетворять свое сильное желание получать вкусную пищу.

Таким образом, он живет уже свыше двадцати лет, пользуясь хорошим здоровьем и представляет тем самым весьма благоприятный случай для исследований в духе Павлова, причем у пациента исчезли какие бы то ни были следы недавнего травматизма и установилась новая физиологическая норма.

Над пациентом были проделаны различные опыты для исследования интенсивности, длительности, характера и качества желудочной секреции при следующих условиях: психическое раздражение, вызванное тем, что пациент при наличии аппетита сам приготовлял вкусную пищу; психическое и рефлекторное раздражение от разжевывания и проглатывания пищи, попадавшей в расширенный участок пищевода; было также изучено влияние гистамина.

На рис. 9, 10, 11 изображены результаты некоторых опытов, произведенных в различных условиях.

Приготовление пищи вызывало обильную желудочную секрецию, которую можно считать чисто психической секрецией.

Элементарные вкусовые ощущения кислого, соленого и горького не давали никаких заметных результатов, тогда как вкус сладкого вызывал обильную секрецию, будучи любимым вкусовым ощущением больного.

Разжевывание пищи, наиболее вкусной и наиболее нравящейся пациенту, дало более отчетливые результаты и более высокие абсолютные показатели по сравнению с теми, которые были получены при наличии одного психического фактора.

Было подтверждено сходство психической секреции с секрецией, вызванной гистамином.

Непосредственное введение питательных веществ в желудок в том случае, когда пациент не знал заранее их состава, подтвердило давно известные факты: тормозящее действие, вызываемое растительным маслом, и сокогонное влияние белковых веществ и некоторых углеводов.

Непосредственное введение в желудок раствора сахара, без соответственного вкусового раздражения, вызывает выделение желудочного сока, лишенного соляной кислоты, тогда как если пациент пробует этот раствор на вкус, то удовольствие, испытываемое им, вызывает выделение «психического» сока нормального состава, даже в отношении содержания соляной кислоты.

Я счастлив посвятить эти скромные труды моей школы памяти великого русского физиолога, который их вдохновил, в знак благоговейного преклонения перед его гением.

ELECTRIC EXCITATION OF NERVE

A. V. Hill

London

In August 1935, the physiologists of the world assembled in Leningrad and Moscow for their triennial Congress, to do honour to Pavlov and to show their regard and affection for their indomitable old colleague. We could not hope to see him at many more of our meetings: those who saw him at his last one will treasure the memory of it and of him.

Only the future can decide (if indeed it can), whether the practical fruits or the philosophical consequences of Pavlov's physiological work are the greater. Pavlov himself would probably have argued that philosophical consequences inevitably bear practical fruit, that the most practical facts of all are those which result from changing people's mind. I doubt if he could have conceived of any effects on people's minds which did not sooner or later affect their conduct. He would probably have agreed with the thesis that it is not merely scientific discovery in its technical sense, but rather the change of mental outlook wrought by successful attempts to understand the living and the non-living world which have changed that world so much in so short a time.

These general reflections may serve as an apology for referring once more to what many must feel is a well-worn and rather academic subject. I believe however that in pursuing the electric excitation of nerve, physiologists are following a sound scientific instinct; and that the knowledge which will be gained of the nature and function of nervous material will ultimately have a greater practical effect than studies which may seem at the moment to be far more useful. There are plenty of signs already that the properties of the nerve fibre are general properties of all excitable organs, though quantitatively very different in different cases, and that if we wish to work on the physiology of the nervous system we are well advised to start from the established basis of excitation and transmission in nerve, muscle and myoneural junction.

At the time of the Congress, I published (Hill, 1935) in the USSR, in «Advances in Modern Biology», a preliminary account of a scheme of electric excitation, which involves two separate and independent time constants, k of the local excitatory disturbance, λ of accomodation. This theory has since been developed, with a variety of experimental support, in several papers with my colleagues Katz and Solandt in the «Proceedings of the Royal Society». The basis of it is: a) that at the point where current enters or leaves a nerve, a «local potential» V (Luca's excitatory disturbance) is raised or lowered by the current and tends to return exponentially with time constant k to its original level when the current is broken; b) that the «threshold» U rises or falls as V rises or falls, but lagging behind it, and tends to return exponentially with time constant λ to its original level when V is reduced to its initial value; c) that excitation occurs if and when V becomes equal to U: this accounts for excitation at «break» as well as at «make»; d) that repe-

titive response persists so long as V remains greater than U at a frequency depending (at any moment) on $(V-U)$ and on the refractory period (strictly speaking, on the recovery of excitability following a successful excitation). An important complication of which the theory takes no account lies in the electrotonic changes of excitability which occur during the passage of a current, but this complication does not obscure the main effects.

In the first paper of this series, in the «Proceedings» (Hill, 1936a), the theory has been discussed in detail and equations given. In the second paper (Solandt, 1936a) the measurement of λ, the time constant of accommodation, by means of exponentially increasing currents is discussed for the nerves of various animals; and it is shown that the calcium ion concentration has a very large effect on its value. In the third paper (Hill, 1936b), the theoretical strength-duration (voltage-capacity) curve for electric excitation by condenser discharges is shown to agree very well with experiment: the strength-duration curve for constant current pulses is discussed; and the effect of interpolar length is described. In the fourth paper (Solandt, 1936b) the value of λ obtained by the original standard method with exponentially increasing currents is compared with that obtained by several other methods including alternating current, and good agreement found. The theory, therefore, is consistent. In the fifth paper (Hill, Katz and Solandt, 1936) the theory of excitation by alternating current is compared with experiment, in a variety of respects, with very satisfactory agreement. In the sixth paper (Katz, 1936b) repetitive response of medullated nerve to constant current is discussed; the duration of repetitive response is shown to depend on λ and on the relative strength λ/k of the current, and the calculated duration $\lambda \log I/I_0$ is found to agree satisfactorily with observation. Another paper by Katz (1936a) refers primarily to neuromuscular transmission in crabs, but in it various applications of the theory are to be found.

The chief result of all this is to show that nerve excitation depends upon two processes with separate and independent time constants; without two time constants no satisfactory account of the subject can be given: with them, particularly in the case of stimulation by alternating current, the agreement of theory with experiment is very satisfactory. The value of λ/k is highly variable (depending especially on the calcium ion concentration); in our experiments values were found from about 7 to nearly infinity. Various physiological effects (the behaviour of «cool» frogs, tetany in man etc.) depend on the increase of λ with decrease of Ca-ion concentration.

The comparison of medullated and non-medullated nerve is very interesting. The sciatics of winter frogs at 18° C had usually a k of about 0.4 m/sec, a λ of about 30 m/sec. The limb nerves of crabs had a k of 1—2 m/sec, a λ of about 1 sec. Repetitive response in crab's nerve with its large value of λ is very readily obtained.

The behaviour of sensory end organs in respect of adaptation is so similar to that of nerve in respect of accomodation that it is difficult not to assume them to be fundamentally the same. The quickly adapting end organ has a relatively small value of λ, the slowly adapting one a relatively large value of λ. It would be interesting to examine more closely the effect of calcium or of calcium lack (e. g. with citrate) on the speed of adaptation of various organs (see Talaat, 1933).

According to Dale (this Journal), neuromuscular transmission probably depends upon the liberation of small quantities of acetylcholine at the myoneural junction. It will be interesting to see if phenomena similar to «accomodation» occur there. Can Wedensky inhibition be due to «accomodation» to a nearly continuous state ef excitation (acetylcholine) at the junction?

REFERENCES

1. Hill A. V., Advances in Modern Biology, Moscow, *4*, 131—147, 1935.—2. Hill A. V., Proc. R. Soc. B., *119*, 305—355, 1936a.—3. Hill A. V., ibid., *119*, 440—453, 1936b.—4. Hill A. V., Katz B. and Solandt D. Y., ibid., 121, in the press.—5. Katz B., J. Physiol., in the press, 1936a.—6. Katz B., ibid., 87, 23p. and in preparation, 1936b.—7. Solandt D. Y., Proc. R. Soc. B., *119*, 355—379, 1936a.—8. Solandt D. Y., ibid., *120*, 389—498, 1936b.—9. Talaat M., J. Physiol., *79*, 500—507, 1933.

ОБ ЭЛЕКТРИЧЕСКОМ РАЗДРАЖЕНИИ НЕРВА

A. V. Hill

London

В августе 1935 г. физиологи всего мира собрались в Ленинграде и Москве на повторяющийся каждые три года конгресс, почтили И. П. Павлова и выказали свое уважение и любовь к своему неутомимому старому коллеге. Мы не могли надеяться еще много раз видеть его на наших собраниях: те, кто видел его в этот действительно последний раз, будут свято чтить память об этом конгрессе и о нем самом.

Лишь будущее, быть может, сможет решить, что важнее: практическое применение результатов или философские выводы физиологической работы Павлова. Сам Павлов, вероятно, стал бы доказывать, что общие философские выводы неизменно влекут за собою практические результаты и что наибольшее практическое значение имеют последствия, которые в конечном счете вытекают из изменения людских воззрений. Я сомневаюсь, мог ли бы он допустить возможность каких-либо воздействий на воззрения людей, которые рано или поздно не отразились бы также и на их поведении. И, вероятно, он согласился бы с тем положением, что огромные перемены, за короткое время так преобразившие весь мир, вызваны не столько самими научными открытиями, в узко техническом смысле, сколько изменением человеческого мировоззрения под влиянием успешных попыток понять живую и неживую природу.

Эти общие рассуждения пусть послужат извинением за выбор темы, которая многим должна показаться избитой и имеющей скорее академический интерес. Однако я нахожу, что, изучая электрическое возбуждение нерва, физиологи следуют здоровому научному инстинкту и что приобретаемое знание природы и функции нервного вещества в конечном счете будет иметь большее практическое значение, чем иные исследования, которые в данный момент могут показаться гораздо более полезными. В настоящее время есть уже немало признаков того, что свойства нервного волокна являются общими свойствами всех возбудимых органов, хотя количественно и сильно разнятся в разных случаях, и что, если мы желаем работать над физиологией нервной системы, весьма целесообразно начать с установления основы возбуждения и проведения в нерве, мышце и мионевральной спайке.

Ко времени физиологического конгресса я опубликовал (Hill, 1935) в СССР в объединенном выпуске «Физиологического журнала СССР» и «Успехов современной биологии» предварительное сообщение о схеме электрического раздражения, которая включает две отдельные независимые константы времени: K—константа местного возбуждения, λ—константа аккомодации. С тех пор эта теория развивалась, поддерживаемая разнообразными экспериментальными данными, мною совместно с моими коллегами Katz и Solandt в ряде работ, напечатанных в «Трудах Королевского общества». Основанием этой теории является следующее: а) в той точке, в которой ток поступает в нерв или покидает его, «местный потенциал» V (состояние местного возбуждения Lucas'a) возрастает или падает

в результате действия тока и стремится после размыкания тока возвратиться к исходному уровню по экспоненциальной кривой с константой времени K; б) «порог» U падает или возрастает точно так же, как и V, несколько от него отставая, и стремится вернуться экспоненциально, с константой времени λ, к исходному уровню тогда, когда V падает до своего первоначального значения; в) возбуждение наступает только тогда, когда V становится равным U; это относится к возбуждению, возникающему как при размыкании, так и при замыкании; г) ритмический ответ наблюдается до тех пор, пока V остается больше U, при частоте, зависящей (в каждый данный момент) от (V—U) и от рефрактерного периода (строго говоря— от восстановления возбудимости, наступающего вслед за протекшим возбуждением). Существенное усложнение, которое не принимается в расчет данной теорией, заключается в электротонических изменениях возбудимости, возникающих во время прохождения тока; однако это усложнение не затемняет картины основных эффектов.

В первой работе этой серии, печатающейся в «Трудах» (Hill, 1936a), была детально обсуждена теория и даны основные уравнения. Во второй работе (Solandt, 1936a) обсуждались результаты измерения λ—временной константы аккомодации, произведенного при помощи экспоненциально возрастающих токов, для нервов различных животных. Там же показано, что концентрация ионов кальция очень сильно влияет на численное значение λ. В третьей работе (Hill, 1936b) показано, что теоретическая кривая силы—продолжительности (напряжения емкости) для электрического раздражения конденсаторными разрядами очень хорошо согласуется с экспериментальными данными. Далее обсуждается кривая силы—продолжительности для отдельных импульсов постоянного тока, а также описывается влияние длины интерполярного участка. В четвертой работе (Solandt, 1936b) сравнивается значение λ, полученное по первоначальному стандартному методу, использующему экспоненциально возрастающие токи с его же значением, полученным несколькими другими методами, включая и переменные токи, причем обнаруживается хорошее совпадение этих значений. Таким образом, эта теория представляется обоснованной. В пятой работе (Hill, Katz и Solandt, 1936) теория раздражения переменными токами сопоставляется с разных точек зрения с экспериментальными данными, причем обнаруживается весьма удовлетворительное совпадение. В шестой работе (Katz, 1936b) рассматривается ритмический ответ мякотного нерва на постоянный ток: длительность ритмического ответа оказывается зависящей как от λ, так и от относительной силы I/I_0 тока, причем вычисленная длительность ($T=\lambda \log. I/I_0$) удовлетворительно согласуется с наблюденной. Другая работа Katz (1936a) касается прежде всего, нервно-мышечного проведения у крабов, но в ней же можно найти различные применения теории.

Главный результат всех этих исследований тот, что нервное возбуждение зависит от двух процессов с отдельными и независимыми константами времени; без двух констант времени явление не может быть удовлетворительно описано; с ними же, особенно в случае раздражения переменным током, достигается весьма удовлетворительное согласование теории с экспериментом. Значение λ/k чрезвычайно сильно колеблется (в зависимости от концентрации ионов кальция): в наших опытах были найдены значения приблизительно от 7 и почти до бесконечности. Различные физиологические явления (поведение «холодных» лягушек, тетания у человека и т. д.) зависят от возрастания λ при понижении концентрации ионов кальция.

Сравнение мякотных и безмякотных нервов весьма интересно. Седалищный нерв зимних лягушек при 18° C обычно имеет K порядка 0,4 сигм и λ порядка 30 сигм. В нервах конечностей краба K приближается к 1—2 сигм, λ—к 1 сек. В нервах краба, благодаря большому значению λ,

ритмические ответы получаются очень легко. Поведение концевых чувствительных органов в отношении адаптации настолько подобно поведению нерва в отношении аккомодации, что трудно не допустить, что в основном они являются одним и тем же. Быстро адаптирующемуся концевому органу соответствует относительно малое значение λ, медленно адаптирующемуся—относительно большое значение λ. Было бы интересно изучить более подробно действие кальция или, наоборот, недостатка кальция на скорость адаптации различных органов (см. Tallaat, 1933).

Согласно Dale (этот же выпуск Физиологического журнала), нервномышечное проведение, повидимому, зависит от освобождения малых количеств ацетилхолина в месте мионевральной спайки. Было бы интересно выяснить, имеет ли здесь место явление, подобное аккомодации? Может ли торможение Введенского вызываться аккомодацией к почти непрерывному состоянию возбуждения (ацетилхолин) в мионевральной спайке?

RECHERCHES SUR LES VARIATIONS DE L'EXCITABILITÉ DE L'ÉCORCE CÉRÉBRALE

A. et *B. Chauchard*

C'est un fait bien connu de tous les physiologistes que l'excitabilité de l'écorce cérébrale varie sous diverses influences. Ce phénomène est souvent assez marqué pour qu'il soit facile à mettre en évidence même par les techniques anciennes basées sur l'évaluation de l'intensité du courant électrique nécessaire pour atteindre le seuil de l'excitation. Nous considérons ces procédés comme insuffisants depuis que nous disposons d'une méthode aussi précise que la mesure de la chronaxie, introduite dans la science par Lapicque. En effet, s'il arrive que les variations de l'excitabilité corticale soient d'une amplitude telle, qu'il est impossible qu'elles passent inaperçues, la plupart du temps les différences sont faibles et, à défaut d'une grande finesse de détermination, toute une série de faits intéressants échappent à l'observation. Il en était ainsi jusqu'en 1922, date à laquelle nous avons adapté à l'étude de l'écorce cérébrale la technique qui, en d'autres domaines de l'exploration du système nerveux, avait déjà fait ses preuves au point de vue de la physiologie tant normale que pathologique. Voici comment nous avons procédé dans notre première série de ces recherches, pour lesquelles l'animal d'expérience a toujours été le chien:

Conformément à la pratique en usage à cette époque au Laboratoire de Physiologie de la Sorbonne, les animaux étaient anesthésiés au chloroforme 1 ou 2 heures après une injection de morphine à 1 centigramme par kg. Une incision des parties molles dans le sens sagittal ayant mis à nu la paroi osseuse du crâne, on trépane, on excise la dure-mère, on découvre la zone motrice sur laquelle vont porter les excitations. La cathode est une anse d'argent chloruré, l'anode—une plaque de même substance fixée sur la surface sectionnée du muscle temporal. Comme appareil de mesure est utilisé le chronaximètre de Lapicque ou des condensateurs de capacité graduée. On observe un seuil de mouvement de la patte croisée. A la fin de l'opération, aucune stimulation portée sur l'écorce n'est efficace, quelle que soit son intensité; les centres nerveux sont encore en pleine narcose. Des séries d'expériences antérieures nous avaient montré que le chloroforme à dose anesthésique ne modifie pas d'une façon appréciable la chronaxie des fibres nerveuses. Il y avait lieu de se rendre compte, s'il en est de même des fibres sous-corticales. L'anse d'argent de la cathode fut remplacée par un fil recouvert d'un vernis isolant, dont l'extrémité était seule dénudée. Dans ces conditions, nous obtînmes une réponse dans le membre opposé, mais il fallut pour cela laisser passer le courant pendant une durée de 6 à 8 millièmes de seconde pour une intensité liminaire double de la rhéobase, alors que la chronaxie normale du nerf moteur correspondant est de l'ordre du 10 millième. L'anesthésique apporte donc à l'excitabilité de la substance blanche du cerveau des changements autres que ceux qui ont atteint l'écorce, laquelle est, au même moment, entièrement inexcitable. Son excitabilité se rétablit peu à peu avec les valeurs de chronaxie de moins en moins élevées. Ce n'est qu'au bout de plusieurs

heures que nous observâmes des chiffres normaux aussi bien sur le cortex que sur les fibres sous-corticales.

Étude de l'action des anesthésiques. Des dosages faits par maints biochimistes, il résulte que les anesthésiques et tout spécialement, le chloroforme ne disparaissent entièrement de la substance nerveuse qu'après un certain temps qui, pour ce dernier corps, peut aller jusqu'à 50 h. et plus. Il était donc indispensable à la sûreté des mesures d'éviter toute anesthésie préalable. C'est dans ces nouvelles conditions que fut abordée l'étude systématique et comparative du chloroforme, de l'éther, du chloral en injections péritonéales, de l'avertine (tribromoéthanol). La chronaxie était mesurée avant toute action de substance et suivie pendant le cours de l'anesthésie et de l'élimination. Elle s'accroissait avec une rapidité plus ou moins grande suivant la substance: le chloroforme et l'éther déterminaient des modifications chronologiques sensiblement identiques avec, toutefois, une élimination plus rapide pour l'éther. Le chloral en solution à 1%, injecté à la dose de 1 cm^3 par kg, entraîne un allongement moindre de la chronaxie corticale avec un retour à la normale moins lent que le chloroforme. Pour l'avertine, la montée de la courbe d'excitabilité en fonction du temps est très rapide ainsi que sa descente, l'une suivant l'autre de très près, ce qui correspond bien à son action physiologique générale, laquelle a conduit les chirurgiens à l'utiliser dans les interventions brèves ou comme anesthésique de base. Quant à la morphine, elle abaisse la chronaxie d'environ 50%, tandis que bien souvent la rhéobase n'est pas modifiée, ce qui indique bien que la valeur de l'intensité ne suffit pas à caractériser l'excitabilité.

Les expériences sur des animaux n'ayant reçu aucun anesthésique ne nous ont pas donné en général des chronaxies d'une fixité absolue: les chiffres oscillent autour d'une valeur moyenne, par exemple 0.5 millième de seconde. Une injection de morphine les abaisse: 0.2—0.25 millième. Après une certaine élimination, la chronaxie remonte à sa valeur primitive moyenne, mais elle ne présente pas d'oscillations et reste longtemps stabilisée à cette valeur. Nous avions d'abord pensé que ces oscillations chronaxiques pouvaient provenir d'excitations douloureuses apportant aux mesures quelque perturbation; l'observation des animaux en expérience nous a montré qu'il fallait mettre ces changements sur le compte de l'activité cérébrale: certains d'entre eux se laissaient aller plus facilement à la somnolence et, dans ces conditions, les chronaxies devenaient assez stables et les déterminations s'opéraient avec beaucoup plus de facilité. Chez d'autres, au contraire, vifs et paraissant suivre avec intérêt les gestes de l'entourage, il devenait difficile de prendre une mesure précise: toute excitation extérieure, peu de lumière, bruit, arrivée d'une personne étrangère, aboutissait au même résultat, une perturbation dans les mesures. Nous sommes arrivés à cette conviction que ces variations de la chronaxie caractérisent un cerveau en état de fonctionnement normal. Par conséquent, dans des expériences quantitatives le point de départ qui servira de base de comparaison ne doit être pris que sur un cerveau à l'état physiologique et qu'il faut rejeter tout anesthésique quel qu'il soit. Néanmoins il était nécessaire à tous points de vue d'éviter toute inutile douleur et c'est à quoi nous nous sommes attachés en apportant certaines modifications à notre technique.

Excitations à travers la dure-mère. Au cours de l'intervention opératoire, deux temps sont douloureux: l'incision des parties molles et celle de la dure-mère. Il ne faut pas songer à recourir à une anesthésie locale par substances chimiques, telles que la cocaïne ou la novocaïne, l'expérience nous ayant montré que ces corps changent la chronaxie; nous avons eu recours à la réfrigération superficielle de la peau par l'air liquide ou la neige carbonique, et nous veillons à ce que nos scalpels soient bien affûtés, car l'incision de la peau du crâne est peu sensible même

sans anesthésie à condition qu'elle soit pratiquée d'un seul coup et d'une main sûre.

Il n'en est pas de même de l'excision de la dure-mère que nous avons décidé d'éviter, à condition que la conservation de cette membrane ne nuise pas à la précision des mesures. Les essais nous ont montré qu'il n'en résultait aucun inconvénient, pas même une augmentation de la rhéobase. De plus on évite ainsi l'écoulement de liquide céphalorachidien et la dessication qui en resulte si l'on n'y remédie par des applications répétées de solution physiologique. Comme il est indispensable de ne pas léser la dure-mère, nous avons adopté pour nos interventions crâniennes un trépan à débrayage automatique, dans lequel la rotation de la fraise s'arrête dès qu'elle ne rencontre plus, par suite de la destruction de l'os, une résistance suffisante pour maintenir l'engrènement. Le type, que nous utilisons, est celui, que le chirurgien de Martel a fait construire pour ses opérations sur le cerveau. Cette nouvelle technique nous a permis d'expérimenter désormais sur des animaux dont le système nerveux est resté dans des conditions entièrement normales.

Anesthésie générale par compression du cerveau. La compression du cerveau provoque une somnolence qui, pour une pression assez forte et d'une certaine durée, peut aller jusqu'à la narcose profonde avec anesthésie totale. On doit, au cours de l'intervention, surveiller attentivement le coeur et la respiration du sujet, des syncopes pouvant se produire qui sont suivies de mort si une décompression rapide, accompagnée de respiration artificielle, n'est pas pratiquée.

Voici comment nous procédons: Le chien est trépané au vertex; par l'orifice on introduit des fragments d'éponge entre la paroi crânienne et la dure-mère, de manière à établir une compression progressive. Quand celle-ci est suffisante, on observe une période d'excitation bientôt suivie d'une torpeur profonde avec stertor, déviation en haut des globes oculaires, abolition du réflexe palpébral. A ce moment l'excitation des zones motrices de l'écorce ne provoque aucune réponse dans les membres, l'inexcitabilité est complète. On décomprime—le réflexe palpébral reparaît. Nous avons suivi le réveil par des mesures de la chronaxie corticale; d'abord très élevée, de 10 à 15 millièmes de seconde et plus, elle revient en quelques minutes à sa valeur primitive qui est de l'ordre du 10 millième de seconde. Ce mode d'anesthésie, permettant d'éviter l'introduction de substances chimiques dans l'organisme, est à utiliser notamment dans l'étude des agents pharmacologiques, dans les recherches quantitatives dont la longue durée favoriserait l'imprégnation des organes par les anesthésiques chimiques.

Quant au mécanisme du sommeil par compression du cerveau, certains l'attribuent à une excitation du centre du sommeil. Nous pensons qu'il résulte plutôt de l'ischémie que détermine dans l'organe cette compression, hypothèse qui semble tout à fait confirmée par notre étude de l'influence de l'irrigation sanguine du cerveau sur l'excitabilité corticale.

Action de l'ischémie sur l'excitabilité de l'écorce cérébrale. En général, la ligature des carotides primitives et des vertébrales ne détermine pas chez le chien l'inexcitabilité corticale, ni même des variations appréciables de la chronaxie, nous l'avons constaté dans un grand nombre d'expériences. Néanmoins, il nous est arrivé d'observer des modifications des deux paramètres et même l'inexcitabilité; en même temps l'animal devient somnolent. Il suffit de libérer les carotides pour qu'il se réveille, revienne à son apparence normale, et les mesures à leur valeur primitive. Ces phénomènes s'interprètent par des différences individuelles du calibre des artères collatérales qui suppléent aux quatre principales quand celles-ci sont liées. De telles différences de calibre ont été constatées il y a longtemps dans les artères du cerveau, dont le diamètre

peut varier du simple au triple. L'expérience est venue confirmer cette manière de voir:

La zone corticale motrice gauche d'un chien est découverte; on cherche le seuil de l'extension de la patte postérieure droite. Sous anesthésie par compression du cerveau sont liées les carotides et les vertébrales. On décomprime. La chronaxie, mesurée quelques minutes après, est de 0,3 millième de seconde pour une rhéobase de 12,5 V. A ce moment on injecte dans le bout céphalique d'une carotide un quart de milligramme d'adrénaline: la pupille se dilate au maximum, la rhéobase reste stable pendant une durée de l'ordre de la minute, s'élève ensuite jusqu'à 50V, puis on n'obtient plus de réponse dans le membre, même pour les excitations dont le voltage rhéobasique s'élève à 100 V. Au bout de 1 à 2 minutes d'inexcitabilité complète, ce même voltage provoque une très légère extension, puis une réaction liminaire s'obtient pour des excitations d'intensité décroissante. Ce n'est que 45 minutes après l'injection que la chronaxie revient à sa valeur primitive. On voit que l'excitabilité corticale qui n'avait pas été modifiée par la ligature, disparaît entièrement pendant les minutes qui suivent l'injection d'adrénaline: la vasoconstriction consécutive à l'injection a diminué à tel point l'irrigation sanguine des neurones centraux, que ceux-ci ont perdu temporairement leur excitabilité. Il semble donc logique d'expliquer les exceptions, signalées plus haut, par une réduction anormale de calibre artériel. Pendant la phase d'inexcitabilité et même d'hypoexcitabilité, l'animal présente toutes les apparences du sommeil. Avec le retour des chiffres à leur valeur normale, il sort de sa torpeur.

Il n'est pas étonnant que la ligature des quatre artères n'entraîne pas dans la majorité des cas l'inexcitabilité de l'écorce, quand on envisage le nombre de voies qui concourent à assurer l'irrigation sanguine du cerveau. Après ces ligatures, les artères cérébrales restent en communication avec la circulation générale par les spinales, certaines branches de la sous-clavière, la thyroïdienne supérieure, les cervicales, qui fournissent aux artères de la région de multiples anastomoses. Ces voies collatérales constituent deux groupes, l'un—intrarachidien, l'autre—noyé dans les masses musculaires cervicales.

De ces deux groupes, quel est le plus important au point de vue du maintien de l'excitabilité corticale?

Des expériences qu'il serait trop long de décrire en détail ici nous permettent de répondre à cette question. Elles consistent en la ligature des vertébrales, les carotides étant repérées de manière à pouvoir au moyen de pinces arrêter ou rétablir à volonté le cours du sang dans ces artères. Dans une première série d'expériences on supprime la circulation dans le groupe cervical, ne la laissant libre que dans les spinales; dans une seconde série elle est arrêtée dans celles-ci et libre seulement dans le groupe cervical. Les effets sont suivis par des mesures de la chronaxie corticale. Ces mesures montrent que s'il arrive que les spinales maintiennent une circulation suffisante au maintien de l'excitabilité de l'écorce, les collatérales carotidiennes et leurs anastomoses ne semblent pas capables à elles seules d'entretenir une irrigation suffisante. Une ischémie de 1 à 2 minutes abolit l'excitabilité, mais la chronaxie revient progressivement à la normale avec le rétablissement de la circulation par le jeu des pinces carotidiennes. Après 3 mins. d'arrêt circulatoire, l'écorce s'est montrée définitivement inexcitable. De plus, nos expériences ont montré, que l'inexcitabilité et l'hypoexcitabilité corticale consécutives à l'ischémie totale ou partielle sont accompagnées de sommeil ou de somnolence. Il est donc légitime de penser que la narcose par compression du cerveau est sous la dépendance d'une entrave à l'irrigation sanguine.

Influence réciproque des excitations périphériques et centrales sur l'excitabilité. Une

partie de ces recherches a été faite avec Denissoff. Nous avons déterminé la chronaxie corticale: 1° à l'état normal; 2° après des excitations thermiques sur les membres (test: extension de la patte hétérolatérale). Les mesures ont été prises immédiatement après ou pendant les excitations qui ont consisté en refroidissement ou en échauffement d'une patte postérieure. Pour cela on enveloppe le membre dans une poche de caoutchouc contenant soit de la glace pilée, soit de l'eau à 45°. Au delà de cette température le contact est difficilement supportable et on voit intervenir l'élément douleur, aussi les variations chronaxiques sont elles plus accusées avec les basses qu'avec les hautes températures. L'excitabilité corticale change notablement sous l'action de ces excitants périphériques. Les modifications sont systématiques: abaissement de la chronaxie par le refroidissement, augmentation par l'échauffement. Les variations ne sont pas exclusivement localisées aux zones motrices de la patte soumise aux excitations: elles s'étendent aux autres zones motrices du même hémisphère et même à celles de l'autre hémisphère. Elles présentent un maximum que l'on saisit tantôt sur l'hémisphère homolatéral, tantôt sur l'hémisphère croisé, suivant l'ordre des mesures. Si on renouvelle une excitation avant que l'effet de la première ait cessé de se faire sentir, il y a addition et la variation est plus marquée. Enfin, deux effets inverses s'annulent s'ils sont bien dosés, et la chronaxie ne varie pas.

Ces variations sont à l'opposé de celles que l'on constate sur le nerf moteur dans la région même où porte l'agent excitant: alors que la chronaxie de l'écorce s'élève par les excitations périphériques chaudes, s'abaisse par les froides, la chronaxie du nerf, au contraire, diminue avec l'élévation de la température, augmente avec son abaissement. La marche du phénomène suit sensiblement la loi de Vant'Hoff.

L'excitation à la bobine d'induction des zones motrices de l'écorce modifie la chronaxie des nerfs moteurs, comme nous l'avons vu au cours d'expériences dont les résultats ont été publiés à la Société de Biologie.

Mesure de l'excitabilité de l'écorce cérébrale par la voie percutanée. Les améliorations que nous avons apportées à la technique constituent un progrès fort appréciable en ce sens qu'elles nous permettent d'expérimenter dans des conditions très voisines de l'état normal et d'éviter l'introduction dans l'organisme de substances perturbatrices de l'excitabilité. Toutefois, elles ne donnent pas la possibilité de conserver les animaux pour les observations longtemps prolongées. De telles observations étant dans certains cas indispensables, nous avons pensé qu'il faudrait tâcher d'atteindre les zones motrices corticales par la voie percutanée de manière à mesurer des chronaxies comme cela se fait sur les points moteurs dans l'innervation périphérique. A la suite d'essais favorables sur les chiens préparés suivant notre pratique habituelle, nous avons ainsi fixé notre technique:

Les animaux soumis à l'anesthésie générale sont fixés dans le décubitus ventral, la tête bien immobilisée, le crâne rasé et aseptisé, ainsi que les instruments et les mains de l'opérateur, suivant la méthode chirurgicale courante. La peau incisée, on désinsère et on dégage les deux muscles temporaux. A l'aide du trépan à débrayage automatique et de la pince gouge on pratique une large crâniectomie, mettant à découvert la dure-mère dans la région qui correspond aux zones motrices. La brèche osseuse doit empiéter sur la ligne médiane; dans les cas où les sinus frontaux sont très développés, il ne faut pas hésiter à réséquer à la pince coupante leur tiers postérieur. L'expérience nous a montré qu'il n'y a aucun inconvénient à mettre ainsi en communication les cavités crânienne et nasale. Ce qu'il faut par dessus tout éviter, ce sont les lésions de la dure-mère. On excise le tiers interne des muscles temporaux. La peau est enfin suturée au moyen d'agrafes métal-

liques. Au cours de l'opération il survient souvent des hémorragies diploïques assez abondantes; des petites anastomoses vasculaires s'arrachent parfois et saignent. La compression par des tampons de coton assure l'hémostase dans un temps plus ou moins long; il convient d'attendre pour poursuivre l'intervention que l'écoulement sanguin soit complètement arrêté. Il est inutile d'enfermer la tête du chien dans un pansement à demeure. Ces animaux supportent mal la gêne qui en résulte et ils guérissent aussi bien en se contentant de leur faire deux ou trois fois par jour un lavage de la région à l'alcool. Huit ou dix jours après on peut commencer les mesures avec, au début, quelques précautions. Au bout de quelques semaines des brides fibreuses se forment entre les rebords osseux et la dure-mère. Il peut arriver qu'elles gênent le passage du courant. Dans ce cas il faut les exciser aseptiquement. Un chien, qui depuis deux ans, sert à nos expériences, a été ainsi opéré trois fois sans complication. Notons que le renouvellement de l'intervention est d'autant moins nécessaire que la crâniectomie a été plus large. Le grand avantage de cette méthode, c'est qu'elle permet d'explorer l'écorce cérébrale dans des conditions physiologiques, entièrement normales. Nous signalerons ici les résultats obtenus dans l'étude des processus nerveux périphériques et centraux au cours du réflexe conditionné.

Réflexe conditionné et chronaxie. Ce phénomène, découvert par Pavlov, l'illustre savant dont la perte irréparablea mis en deuil les travailleurs scientifiques du monde entier, ne pouvait pas manquer de poser des problèmes nouveaux à ceux dont les investigations s'appliquent particulièrement à l'excitabilité nerveuse. Depuis longtemps, Lapicque pensait à la possibilité d'expliquer le mécanisme de ce réflexe par le jeu des variations et des ajustements des chronaxies des neurones qui en constituent les voies. Des salles insonores ont été construites dans les caves du laboratoire de Physiologie de la Sorbonne, grâce à l'aide généreuse de la Fondation Rockefeller, et nous avons été chargés avec Drabovitch de cette série de recherches. La situation des nerfs sécrétoires ne se prêtant pas aux déterminations percutanées de la chronaxie, nous nous sommes adressés au réflexe de défense chez le chien. Au tiers inférieur d'une des pattes postérieures on applique deux électrodes reliées aux bornes d'une bobine. Pendant que l'on déclanche une sonnerie électrique, on envoie un choc d'induction dans la patte; l'animal la retire vivement. Au bout de quelques séances le mouvement s'effectue à la sonnerie, sans qu'il soit besoin de recourir au choc électrique. Nous avons commencé par étudier le système nerveux périphérique avec, comme appareils, le circuit classique de condensateurs ou le chronaximètre. La cathode est une électrode du genre de celles que l'on utilise en clinique ou une anse d'argent, protégée par un tube de verre à extrémité effilée et courbe, l'anode—un tortillon du même métal introduit dans l'anus. On repère les points moteurs des muscles extenseurs et fléchisseurs, car il est utile de suivre le rapport des chronaxies des antagonistes. Les mesures sont prises pendant, avant et après le mouvement réflexe. Elles montrent que la chronaxie diminue pendant le mouvement, tandis qu'elle s'élève aussitôt avant et aussitôt après. Dans le membre symétrique les modifications sont du même ordre. En même temps, dans les membres antérieurs, on observe des changements tout différents: la chronaxie s'accroît dans le groupe où elle est la plus courte, diminue dans le groupe à grande chronaxie; il y a croisement. Ces modifications traduisent l'établissement d'un nouvel équilibre, les membres antérieurs servant de points d'appui, pendant que le membre postérieur se contracte pour accomplir le réflexe.

Dès que notre nouvelle technique d'excitation a été au point, nous l'avons appliquée à l'étude du réflexe conditionné. Elle nous a permis d'établir, que la chronaxie de l'écorce cérébrale se comporte comme la chro-

naxie périphérique, diminuant pendant le mouvement, augmentant avant et après. Des mesures prises parallèlement sur la zone motrice corticale et aux points moteurs des membres donnent des valeurs égales pour les neurones centraux et périphériques. L'isochronisme constaté à l'état normal se maintient donc par une variation paralléle, ce qui est en accord avec la théorie du fonctionnement nerveux de Lapicque. Ces faits se rattachent à ceux qu'il désigne sous le nom de phénomènes de subordination nerveuse. Il en est de même de ceux qui ont été signalés plus haut: modifications de l'excitabilité des neurones centraux par des excitations périphériques et, réciproquement, influence d'un hémisphère sur l'autre, oscillations de la chronaxie corticale, attribuables à des influx sensoriels ou sensitifs d'origine cutanée, muqueuse, splanchnique.

E n r é s u m é: les recherches, dont nous venons d'exposer les résultats, ont eu pour objet les variations de l'excitabilité de l'écorce cérébrale sous diverses influences. Les mesures ons été prises par la méthode chronaximétrique, l'électrode active étant appliquée sur la zone motrice qui commande aux mouvements du membre hétérolatéral. Les excitations ont été portées d'abord à travers la dure-mère, par la suite à travers la peau après crânicectomie et cicatrisation,—ainsi les animaux sont normaux; on a pu supprimer les anesthésiques, qui ont sur l'excitabilité une influence perturbatrice, les observations peuvent se prolonger longtemps. De cette manière a été étudiée l'action de divers agents pharmacologiques, de la compression du cerveau, dont l'effet narcotisant a été attribué à l'ischémie, opinion qui a été étayée par des séries d'expériences. Par des mesures précises a été démontrée l'influence réciproque des excitations périphériques et centrales sur l'excitabilité. Enfin a été abordée l'étude du réflexe conditionné en ce qui concerne les modifications de la chronaxie des neurones périphériques et centraux avant, pendant et après l'exécution de ce réflexe. Ces deux sortes de phénomènes, actions réciproques et réflexe conditionné, sont sous la dépendance de processus, dite «de subordination», en dehors desquels il semble difficile d'expliquer le fonctionnement coordonné du système nerveux.

ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛЕБАНИЙ ВОЗБУДИМОСТИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

A. et *B. Chauchard*

Известно, что возбудимость коры головного мозга изменяется от различных влияний. Хотя в ряде случаев эти изменения возбудимости могут быть зарегистрированы старыми способами (определением порога возбудимости по силе тока), однако во многих случаях колебания эти настолько малы, что ускользали от глаз наблюдателя.

В 1922 г. авторы применили метод определения хронаксии для изучения возбудимости мозговой коры. Опыты производились исключительно на собаках. Сначала авторы пользовались следующей техникой подготовки опыта: животное наркотизировалось морфин-хлороформом, потом оперативным путем обнажали двигательную область коры, на которую и наносили раздражения. Катодом была серебряная петля, анодом—такая же пластинка, помещаемая на поверхность разреза височной мышцы. Для измерений хронаксии авторы пользовались хронаксиметром Lapicque или конденсаторами переменной емкости. Наблюдали за появлением движения лапы противоположной раздражению стороны.

Оказалось, что во время наркоза кора теряет возбудимость. Поверочные опыты авторов выяснили, что хронаксия нервного волокна в таких условиях (хлороформный наркоз) не изменяется сколько-нибудь значительно, подкорковая же область претерпевает изменения возбудимости

того же порядка, что и кора головного мозга. Лишь по прошествии нескольких часов постепенно восстанавливается возбудимость.

Эти наблюдения побудили авторов к сравнительному изучению влияния различных видов наркоза на хронаксию коры головного мозга. Были исследованы хлороформ, эфир, хлорал и авертин. Хронаксия мозга определялась перед, во время и после прекращения наркоза. Все виды наркоза, как оказалось, обусловливали увеличение хронаксии. Эфир отличался, однако, от хлороформа более быстрым восстановлением нормальной величины хронаксии. Хлорал давал менее значительное увеличение хронаксии, и возврат к норме был более быстрый, чем при хлороформном наркозе. Авертин очень быстро увеличивал хронаксию, и так же быстро она возвращалась после наркоза к норме. Морфин понижал хронаксию приблизительно на 50%, хотя реобаза оставалась неизмененной.

Эксперименты на животных без всякого наркоза в общем не дают постоянства хронаксии коры мозга. Цифры колеблются вокруг средних величин (около $^{5}/_{10\,000}$ сек.). Наблюдения авторов показали, что колебания хронаксии связаны с мозговой деятельностью. У части животных легко развивалась сонливость, и тогда хронаксия становилась довольно постоянной. У животных, проявлявших оживленную реакцию на окружающее (шум, появление постороннего лица и т. п.), колебания были, наоборот, очень значительными. Авторы пришли к заключению, что колебания хронаксии характеризуют мозг в состоянии нормальной деятельности.

На основании изложенного авторы делают вывод о нежелательности какого бы то ни было наркоза при определении хронаксии коры головного мозга; однако они все же считают необходимым избегать нанесения болевых раздражений. Применение местноанестезирующих веществ (кокаин. новокаин) также не желательно. Дальнейшие опыты поэтому ставили, изменив соответствующим образом технику подготовки опыта: для возможно большего устранения болевых ощущений—замораживание (поверхностное) кожи жидким воздухом или углекислотой. Если оперировать острым скальпелем и одним движением рассекать все мягкие части, то операция почти безболезненна. Кость трепанируется трепаном Martel с автоматическим выключением. Результаты опытов, поставленных с определением хронаксии коры мозга через неповрежденную твердую мозговую оболочку, были получены удовлетворительные: увеличения реобазы не наблюдали ни одного раза.

Сдавление мозга (вкладыванием кусочков губки между костной крышей черепа и твердой мозговой оболочкой) вызывало сонливость и даже полный наркоз у собак. При этом кора мозга оказывалась невозбудимой. По прекращении сдавления возбудимость коры восстанавливается в течение нескольких минут. Авторы особенно рекомендуют применять этот способ анестезии при изучении действия различных фармакологических препаратов, так как этим можно избежать маскирующего влияния химических наркотических веществ. Механизм сна при сдавлении мозга авторы объясняют наступающей ишемией мозга.

Для подтверждения своего предположения авторы ставили эксперименты, создавая невозбудимость коры головного мозга перевязкой артерий, снабжающих кровью головной мозг, а также дополнительным введением адреналина в головной отрезок сонной артерии. Однако это удавалось далеко не всегда, что зависело от индивидуальных различий в числе и калибре коллатералей.

Совместно с Денисовым авторы исследовали реципрокное действие периферических и центральных раздражений на возбудимость коры головного мозга. С этой целью определяли хронаксию коры в нормальном состоянии и после температурных раздражений конечностей (теплового или холодового). Оказалось, что при охлаждении хронаксия понижается,

при нагревании—повышается. Возбуждение не остается строго локализованным. Часто в реакцию вовлекается конечность другой стороны. Эти колебания хронаксии противоположны получающимся при температурных воздействиях на периферический нерв (хронаксия нерва понижается при повышении температуры и повышается при охлаждении).

Наконец, авторы разработали способ, позволяющий определять хронаксию коры головного мозга в хроническом опыте. С этой целью оперативным путем асептически удаляют часть черепной крыши для обнажения двигательных областей, резецируют височные мышцы, а кожный лоскут зашивают. Через 9—10 дней собака уже готова для опыта. Оперированные таким образом собаки живут годами. Иногда, правда, требуется дополнительная операция для рассечения рубцов, образующихся между твердой мозговой оболочкой и краями костей крыши черепа.

Условные рефлексы, открытые И. П. Павловым, поставили новые проблемы перед исследователями в области нервной возбудимости. Уже давно Lapicque думал, нельзя ли объяснить механизм этих рефлексов игрой колебаний и согласованием хронаксий невронов, составляющих (рефлекторные) пути.

Совместно с Драбовичем авторы занялись исследованием в этой области. Так как расположение секреторных нервов не позволяет перкутанного определения хронаксии, авторы обратились к защитным рефлексам у собак (отдергивание лапы). На фоне электрического звонка вырабатывался условный защитный рефлекс. Для определения хронаксии находили двигательные точки разгибательных и сгибательных мышц, чтобы можно было следить за соотношением хронаксии антагонистов. Измерения производились во время, до и после рефлекторного отдергивания лапы. Они показывают, что хронаксия уменьшается во время отдергивания, тогда как непосредственно перед и сразу после этого она увеличивается. В симметричных конечностях изменения—одного порядка, в то время как в передних лапах наблюдаются совершенно различные изменения: хронаксия растет в тех мышцах, где она более короткая, и уменьшается в группе с большей хронаксией. Устанавливается новое равновесие: передние лапы служат точками опоры, задние—сгибаются, выполняя рефлекторное движение.

Выработанная авторами методика определения хронаксии мозга в хроническом опыте позволила установить, что хронаксия коры мозга ведет себя как периферическая хронаксия, уменьшаясь во время движения (сгибание лапы), увеличиваясь до и после. Изохронизм хронаксии, констатированный в нормальном состоянии, поддерживается и в параллельных колебаниях, что согласуется с теорией нервной деятельности Lapicque. Эти факты примыкают к тем, которые он обозначает как феномен нервной субординации.

РОЛЬ ГЕМАТО-ЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА И ИЗМЕНЕНИЯ СОСТАВА И СВОЙСТВ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ШОКЕ И ПРИ ТРАВМАХ

Л. С. Штерн

Москва

Поступила в редакцию 7.X.1936 г.

Не подлежит сомнению, что центральная нервная система (анимальная и вегетативная) играет не последнюю роль в симптомокомплексе шока. Не подлежит также сомнению и то, что изменения функционального состояния центральной нервной системы, которыми сопровождается шок и шокообразное состояние, должны быть тесно связаны с соответствующими изменениями непосредственной питательной среды нервных элементов и, следовательно, с теми факторами, от которых зависит химический состав и физико-химические и биологические свойства этой питательной среды нервных центров.

В предыдущих работах нами неоднократно была высказана мысль, что непосредственной питательной средой мозга является спинномозговая жидкость. При этом мы понимали под названием «спинномозговая жидкость» не только жидкость, наполняющую субарахноидальные пространства и желудочки мозга, но и жидкость, наполняющую периваскулярные и перицеллюлярные пространства.

Подобно другим тканевым жидкостям спинномозговая жидкость должна содержать как все те вещества, которые через стенки капилляров проникают из крови, так и все те вещества, которые выделяются клеточными элементами мозга. Таким образом, состав спинномозговой жидкости определяется составом крови, вернее, динамикой перехода разных веществ из кровяного русла и химическими процессами, которые происходят в клеточных элементах мозговой ткани и продукты которых (метаболиты) выделяются в окружающую жидкость.

На значение гемато-энцефалического барьера для защиты спинномозговой жидкости от разных веществ, циркулирующих в крови, но являющихся ненормальными или вредными для нервных центров, как и для регуляции химического состава спинномозговой жидкости, нами было неоднократно указано. Нашими работами установлено было также наличие тесной связи между нарушением нормальных функций барьера и изменением состава спинномозговой жидкости, и наличие связи между изменением состава спинномозговой жидкости (появление в ней определенных ненормальных веществ, случайно попавших или введенных в общую циркуляцию) и определенным изменением функций центральной нервной системы.

В последние годы нами и нашими сотрудниками (Цейтлин, Вейс, Кассиль, Базарова, Хволес, Воскресенский, Нодия, Никольская, Локшина

и др.) было особенно изучено изменение химического состава спинномозговой жидкости и ее физико-химических и биологических свойств при различных состояниях центральной нервной системы: состоянии возбуждения и состоянии депрессии; состоянии сна и бодрствования; при различных формах наркоза; экспериментальной эпилепсии и экспериментальной тетании, а также при некоторых психических расстройствах, в частности, шизофрении.

Можно считать установленным, что при введении в общую циркуляцию токсических веществ непосредственное действие этих веществ на нервные центры находится в тесной зависимости от состояния гемато-энцефалического барьера, и так как источником этих веществ является исключительно кровь, то первичным условием этого действия может считаться переход этих веществ из крови в спинномозговую жидкость. Реакция нервных центров является результатом действия этих веществ.

Изменение химического состава и физико-химических и биологических свойств спинномозговой жидкости может быть вызвано также изменением динамики перехода нормально циркулирующих в крови веществ в спинномозговую жидкость и выделением в эту жидкость тех или иных веществ из клеток самой мозговой ткани.

Изменение функционального состояния центральной нервной системы может влиять на гемато-энцефалический барьер непосредственно (нервным, как и химическим путем) и косвенно—действуя на все те факторы, которые так или иначе влияют на деятельность гемато-энцефалического барьера.

В этих случаях труднее установить первичные причины изменения состава спинномозговой жидкости и трудно решить вопрос, является ли само изменение функционального состояния мозга в этих случаях причиной или следствием измененного состава спинномозговой жидкости. Впрочем, в процессе развития изучаемого явления происходит постоянное перемещение причины и следствия. Вызванное влиянием определенной реакции в нервных центрах изменение состава спинномозговой жидкости может в свою очередь влиять на функции центральной нервной системы и оказать соответствующее влияние на функциональное состояние гемато-энцефалического барьера, изменяя в ту или другую сторону его нормальную проницаемость или сопротивление переходу из крови в спинномозговую жидкость самых разнообразных как нормальных, так и случайно попавших туда веществ.

Каковы бы ни были причины, ведущие к изменению состава спинномозговой жидкости, являющейся, по нашему представлению, химической основой функционального состояния и деятельности нервных центров, от этих изменений в значительной степени, а может быть, и в первую очередь, зависят те нервные явления, которые входят в симптомокомплекс шока и шокообразных состояний. С этой точки зрения изучение функций барьера и связанных с ним изменений состава спинномозговой жидкости при разных видах экспериментального шока представляет несомненный интерес.

В этом направлении нами были проведены опыты на кошках и на собаках. Шок или шокообразное состояние вызывались: 1) механическим раздражением, сопровождающимся сильными болевыми ощущениями; 2) электрическим раздражением чувствительных нервов; 3) наложением эсмарховой повязки и 4) введением в общую циркуляцию пептона и гистамина.

Степень раздражения в разных опытах, как и вызванные им состояния были различные: от легкой травматизации до полной потери реактивности.

Нами изучались одновременно и защитная функция и регуляторная деятельность барьера, и наряду с этим и биологические свойства спинномозговой жидкости.

При изучении защитной функции гемато-энцефалического барьера мы пользовались обычными нашими индикаторами, т. е. переходом из крови в спинномозговую жидкость введенных в общую циркуляцию ферро-циана и иода (10 см³ 5% раствора ферро-цианистого натрия или 3% раствора иодистого натрия на 1 кг веса), трипановой синьки и антител (в частности, гемолизинов).

Регулирующая способность гемато-энцефалического барьера нами была изучена по отношению к электролитам K, Ca, Cl, а также к фосфору и к сахару.

Биологические свойства спинномозговой жидкости изучались главным образом в отношении ее симпатикомиметического и парасимпатикомиметического действия.

Травматический шок и шокообразное состояние вызывались как раздражением центрального конца седалищного нерва или сперматического нерва, так и электрическим раздражением семенного канатика, а также сильным механическим раздражением задних конечностей, выше надколенной области, в течение 45—60 мин.

Через несколько часов по окончании раздражения, обычно через 2 часа, когда наступало то состояние, которое мы характеризуем как состояние шока, мы брали спинномозговую жидкость и одновременно кровь. Получены следующие результаты:

В отношении защитной функции гемато-энцефалического барьера в большинстве случаев отмечается у кошек значительное ослабление сопротивляемости по отношению к введенным в общую циркуляцию ферро-циану и иоду; у собак ферро-циан быстро проходит в спинномозговую жидкость, между тем как в отношении иода барьер не изменен. Не изменен барьер по отношению к коллоидным краскам, как, например, трипановая синька. То же самое отмечается и в отношении антител, в частности, в отношении естественных гемолизинов.

Результаты эти детально описаны в работе А. Г. Нодия (1).

В отношении регулирующей функции гемато-энцефалического барьера при травматическом шоке получены следующие результаты: 1) значительно повышен коэфициент проницаемости для сахара, который в некоторых случаях достигает единицы и даже больше; 2) коэфициент проницаемости для хлора и для калия снижен; 3) повышен коэфициент проницаемости для кальция и только в немногих случаях отмечается снижение; 4) снижен коэфициент K/Ca в спинномозговой жидкости; 5) значительно уменьшено количество брома в спинномозговой жидкости.

Все эти изменения особенно выражены в тех случаях, когда при повышенной возбудимости животных шок появляется быстро и отличается особой интенсивностью. Более детально эти результаты изложены в работе Н. С. Воскресенского (2).

В отношении биологических свойств спинномозговой жидкости отмечается, что раздражение центральных концов чувствительных нервов, приводящее к шокообразному состоянию, вызывает появление в спинномозговой жидкости не только веществ, обладающих парасимпатикомиметическими свойствами, но и появление веществ, обладающих симпатикомиметическими свойствами.

Примером такого симпатикомиметического эффекта спинномозговой жидкости могут служить неопубликованные еще результаты работы М. И. Никольской, показывающие, что при травматическом шоке у собаки одновременно с усилением обычного симпатикомиметического эффекта

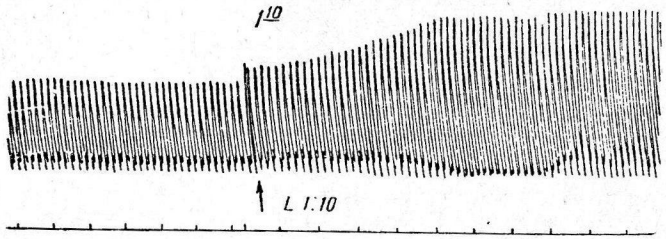


Рис. 1. Спинномозговая жидкость (1 : 10) нормальной собаки.

крови (действие на сердце и на сосуды) усиливается и симпатикомиметический эффект спинномозговой жидкости.

Как видно из приведенных кривых (рис. 1, 2, 3, 4, 5, 6), кровь (вернее, сыворотка крови), взятая после длительного раздражения центральных

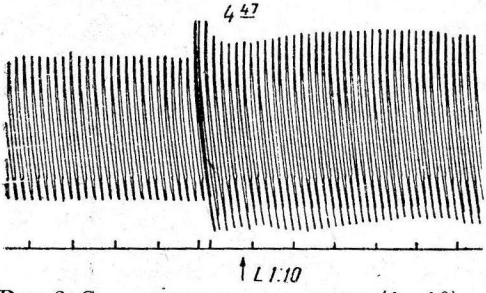


Рис. 2. Спинномозговая жидкость (1 : 10), взятая у собаки при травматическом шоке.

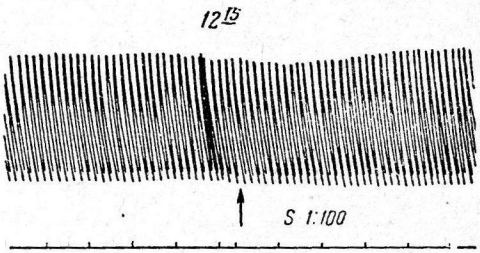


Рис. 3. Сыворотка (1 : 100) нормальной собаки.

концов седалищного нерва, ускоряет ритм и усиливает энергию сокращений сердца в значительно большей степени, чем кровь, взятая до раздражения. Одновременно значительно усиливается положительный эффект спинномозговой жидкости, что указывает на возможность усиленного

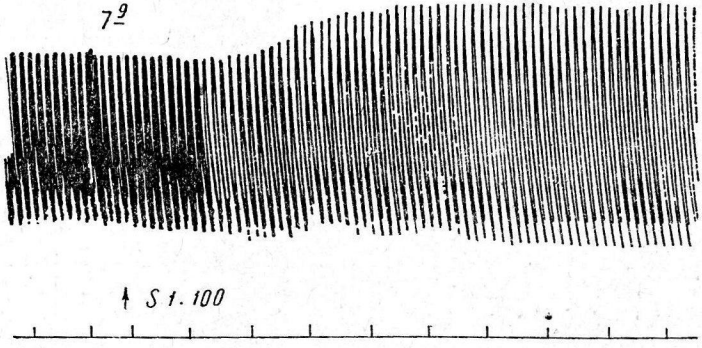


Рис. 4. Сыворотка (1 : 100), взятая у собаки при травматическом шоке.

перехода симпатикомиметических веществ из крови в спинномозговую жидкость через гемато-энцефалический барьер.

Примером парасимпатикомиметического действия спинномозговой жидкости являются результаты, полученные С. М. Цейтлиным и Е. В. Базаровой (3). При раздражении

в течение 20 мин. центрального конца седалищного нерва спинномозговая жидкость, взятая через 20—40 мин. после прекращения раздражения, вызывает уменьшение энергии сокращений, как и замедление ритма сердца, доходящее иногда до полной остановки его. При этом в крови часто не отмечается никакого изменения ее нормальной биологической активности.

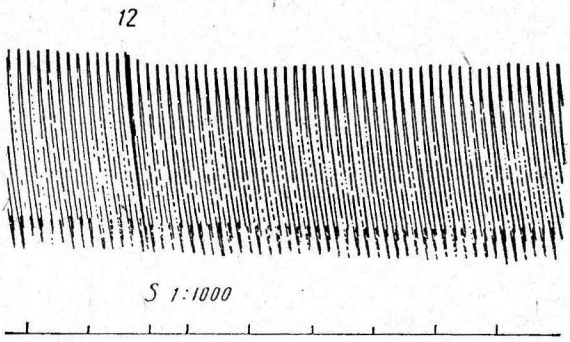


Рис. 5. Сыворотка (1 : 1 000) нормальной собаки.

При более длительном раздражении, одновременно с появлением парасимпатикомиметических веществ в спинномозговой жидкости отмечается и соответствующее изменение активности крови (или сыворотки), как это видно из приведенных кривых (рис. 7, 8, 9, 10, 11).

Необходимо отметить, что описанные изменения состава, как и биологических свойств спинномозговой жидкости, отсутствуют в тех случаях, когда раздражение чувствительных нервов и механическая травматизация производятся под наркозом.

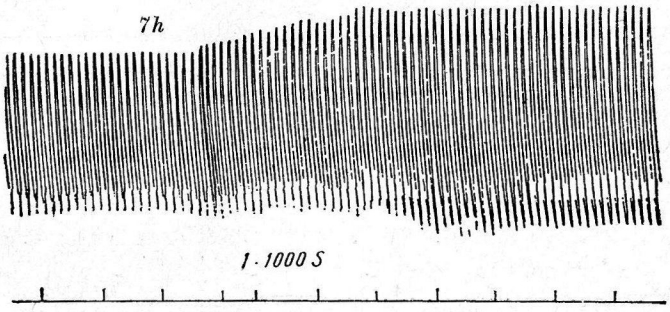


Рис. 6. Сыворотка (1 : 1 000), взятая у собаки при травматическом шоке.

Токсемический или химический шок вызывался: 1) наложением эсмарховой повязки в течение более или менее длительного времени и 2) введением в общую циркуляцию гистамина и пептона.

Эсмархова повязка оставлялась в течение более или менее длительного срока. Опыты проведены в громадном большинстве на кошках. Получен-

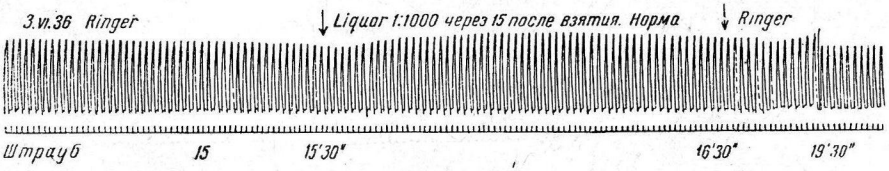


Рис. 7. Спинномозговая жидкость кошки, взятая до болевого раздражения, пропущена в разведении 1 : 1 000 через изолированное сердце лягушки (норма).

ные результаты показали, что во всех случаях, когда после снятия эсмарховой повязки наступал шок, введенные в общую циркуляцию ферро-цианистые и иодистые соли могли быть очень быстро выявлены в спинномозговой жидкости. При этом само нарушение барьера наступало только после снятия повязки даже в тех случаях, когда она оставлялась в продолжение 6 час.

Применение наркоза в этих случаях не уменьшает нарушения защитной функции гемато-энцефалического барьера, и в спинномозговой жид-

кости так же быстро появляются введенные в кровь ферро-циан и иод. Из этого можно заключить, что в отличие от травматического шока при токсемическом шоке (наложение



Рис. 8. Спинномозговая жидкость кошки, взятая через 20 минут после окончания раздражения в течение 20 мин. индукционным током (расстояние катушек 5—10 см) центральных концов обоих седалищных нервов, пропущена в разведении 1 : 1000 через изолированное сердце лягушки. Диастолическая остановка сердца.

эсмарховой повязки), как и при шоке, вызываемом введением определенных химических веществ (гистамин, пептон и др.), нарушение деятельности гемато-энцефалического барьера не



Рис. 9. Спинномозговая жидкость кошки, взятая до раздражения, пропущена в разведении 1 : 100 000 через сердце лягушки, изолированное по Штраубу.

зависит от состояния центральной нервной системы.

Химический шок вызывался также введением в общую циркуляцию гистамина и пептона(4). Опыты проведены на собаках и на кошках. Полу-

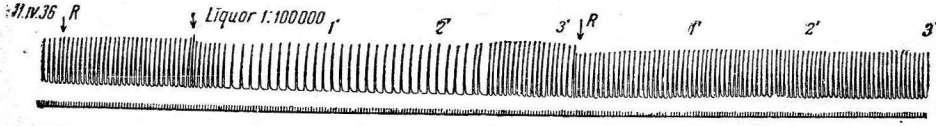


Рис. 10. Спинномозговая жидкость взята после раздражения индукционным током (RA 5—10 см) центральных концов обоих седалищных нервов в течение 20 минут и пропущена через сердце лягушки, изолированное по Штраубу. Разведение 1 : 100 000.

ченные при этом результаты, как и результаты, полученные при токсемическом шоке, полностью совпадают с данными, полученными при травматическом шоке: 1) прохождение введенных в общую циркуляцию ферро-

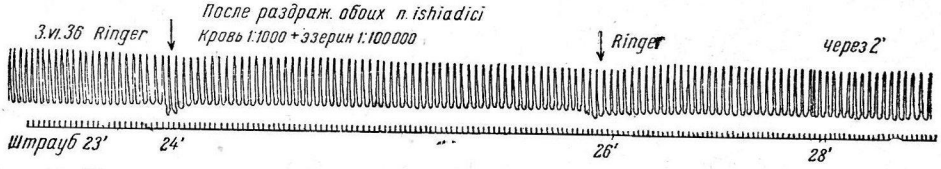


Рис. 11. Кровь артериальная кошки; взята через 30 мин. после окончания раздражения индукционным током центральных концов седалищных нервов (расстояние катушек 5—10 см, длительность раздражения 20 минут). Эзеринированная кровь пропущена через изолированное сердце лягушки в разведении 1 : 1000.

циана и иода в спинномозговую жидкость, вследствие нарушения защитной функции гемато-энцефалического барьера; 2) увеличение концентрации сахара в спинномозговой жидкости с одновременным увеличением его

в крови при длительном и интенсивном шоке; 3) увеличение коэфициента проницаемости гемато-энцефалического барьера для Са: значительное увеличение Са в спинномозговой жидкости при незначительном увеличении его в крови; 4) значительное уменьшение коэфициента проницаемости по отношению к К. При этом отмечается зависимость нарушения барьера от продолжительности и интенсивности шока. В особо тяжелых случаях отмечается сильное уменьшение К в спинномозговой жидкости. Это снижение продолжалось иногда и в последующие дни (до 2 суток). Заслуживает внимания отмеченное различие между фазами возбуждения и угнетения: в отличие от периода угнетения в период возбуждения концентрация К в спинномозговой жидкости не только не уменьшена, но даже несколько увеличена.

Коэфициент К/Са в спинномозговой жидкости значительно снижен, в некоторых случаях этот коэфициент становится меньше единицы.

Интересно отметить, что изменения коэфициента проницаемости наблюдались только в тех случаях, когда наступал шок. В тех опытах, в которых шока не наступало, коэфициент К/Са оставался высоким, иногда даже превышая нормальную величину.

В отношении биологических свойств спинномозговой жидкости при химическом шоке интересно отметить сосудорасширяющее действие спинномозговой жидкости, появляющееся уже через 40 мин. после введения пептона или гистамина. Наряду с сосудорасширяющим действием, спинномозговая жидкость обладает и сосудосуживающей способностью, которая выявляется как при применении более сильных концентраций, так и в тех случаях, когда жидкость взята через более длительный срок после наступления шока [это видно из следующей таблицы (не опубликованные опыты Г. Я. Хволес)].

Влияние различных разведений спинномозговой жидкости на сосуды (препарат Läwen-Trendelenburg)

Степень сужения или расширения сосудов в %
+ сосудорасширяющее действие
— сосудосуживающее действие.

Разведение				
1 : 1 000	1 : 500	1 : 100	1 : 50	1 : 10
0	—32	—23,8	—20	— 20 Норма
0	0	0	+11	+ 11,7 Шок (40 мин.)
0	+16	+20	—23,5	— 35 Шок (1 ч. 40 мин.)

Приведенная таблица показывает, что нормальная спинномозговая жидкость обладает сосудосуживающими свойствами, которые выявляются уже при разведении 1 : 500. Увеличение концентрации не сопровождается усилением этого действия. Это сосудосуживающее действие исчезает при шоке, вызванном введением пептона, и заменяется сосудорасширяющим действием, которое выявляется при концентрации 1 : 50.

В дальнейшем (через 100 мин. после наступления шока) отмечается в спинномозговой жидкости сосудорасширяющее действие при концентрациях 1 : 500 и 1 : 100, между тем как в более сильных концентрациях (1 : 50 и 1 : 10) спинномозговая жидкость вызывает сильный сосудосуживающий эффект.

Эти данные, полученные на препарате Läwen-Trendelenburg, представляют несомненный интерес, так как указывают на возможность

непосредственного влияния спинномозговой жидкости на сосуды мозга, и, следовательно, и на кровоснабжение центральной нервной системы.

Особый интерес представляет изучение влияния спинномозговой жидкости на функции центральной нервной системы. Проведенные на собаках опыты[1] показывают, что замедление рефлекторной реакции (изучаемой по методу Тюрка), вызываемое действием как нормальной сыворотки, так и нормальной спинномозговой жидкости собаки, значительно нарастает при наступлении шока или шокообразного состояния.

Аналогичные изменения спинномозговой жидкости наблюдаются и при длительной бессоннице, а также и при некоторых видах наркоза, сопровождающихся значительным снижением реактивности и возбудимости центральной нервной системы. Во всех этих случаях, наряду с уменьшением защитной функции гемато-энцефалического барьера, наблюдается изменение химического состава спинномозговой жидкости, в частности, уменьшение коэфициента K/Ca и концентрации Br.

Понятно, что приведенные тут данные только частично отражают как изменения состава и свойств спинномозговой жидкости, так и деятельности гемато-энцефалического барьера при шоке.

Не подлежит сомнению, что функциональное состояние центральной нервной системы (возбудимость и реактивность) определяется не только изученными тут электролитами и органическими веществами. Как нами уже указано в предыдущих работах, большое значение имеют и другие вещества, специфические и неспецифические, в частности, гормоны, проникающие в большем или меньшем количестве через гемато-энцефалический барьер из крови в спинномозговую жидкость. Несомненную роль играют и метаболиты, т. е. продукты жизнедеятельности как самой нервной ткани, так и тех органов, которые содержатся внутри черепа и более или менее связаны с головным и спинным мозгом. К таким образованиям принадлежит гипофиз, в частности, задняя доля его, выделяющая продукты своей секреции непосредственно в спинномозговую жидкость; эпифиз и железа тригона и, наконец, сосудистые сплетения мозга, которым Monakow и его школа приписывают особую роль в образовании спинномозговой жидкости и в питании мозга.

Изменение концентрации и соотношения всех этих веществ в спинномозговой жидкости не может не оказать влияния на деятельность нервных центров, что и должно быть учтено при дальнейшем изучении связи между функциональным состоянием гемато-энцефалического барьера, составом спинномозговой жидкости и деятельностью центральной нервной системы.

Отмеченные изменения состава спинномозговой жидкости при разных видах шока ничуть не уменьшают значения нервного фактора. По всей вероятности, в разных видах шока, в связи с причиной его возникновения, на первом месте может стоять тот или другой из этих факторов. Так, например, при травматическом шоке, по всей вероятности, первичным является нервный фактор, а изменение гемато-энцефалического барьера и, вследствие этого, изменение химического состава спинномозговой жидкости являются вторичным фактором, а именно следствием измененного состояния центральной нервной системы. Это вытекает из наблюдений, что травматизация (сильное электрическое раздражение чувствительных нервов) при одновременном применении наркоза не вызывает никаких изменений, т. е. не нарушает нормальной дея-

[1] Неопубликованные опыты Г. Я. Хволес и неопубликованные опыты М. М. Громаковской.

тельности гемато-энцефалического барьера, и не вызывает также никаких изменений состава и свойств спинномозговой жидкости.

При токсемическом или химическом шоке изменение состава и свойств спинномозговой жидкости является первичным непосредственным фактором, не зависящим от состояния центральной нервной системы. Эти изменения, как было указано выше, наступают и в тех случаях, когда одновременно применяется и наркоз. И тут, конечно, не исключается возможность, что причиной изменения состава спинномозговой жидкости, помимо нарушения гемато-энцефалического барьера, частично является и измененный метаболизм центральной нервной системы.

На основании результатов, полученных нами при изучении метаболитов мозга, можно предполагать, что в явлениях шока большую роль играют продукты метаболизма центральной нервной системы.

Эти метаболиты, выделяясь в спинномозговую жидкость, могут действовать не только на отдельные участки мозга, осуществляя координацию их деятельности, но, переходя оттуда в общую циркуляцию, могут действовать непосредственно на различные органы и физиологические системы, как показывает усиление парасимпатикомиметического действия спинномозговой жидкости при болевых раздражениях и наступающее вслед за тем увеличение парасимпатикомиметического действия крови.

Отмеченное появление парасимпатикомиметических веществ в спинномозговой жидкости, предшествующее появлению этих же веществ в крови, может быть объяснено образованием этих веществ в самой нервной ткани и в расположенных внутри черепа железистых органах (вроде гипофиза, эпифиза и т. д.) и выделением их в спинномозговую жидкость и оттуда в общую циркуляцию.

Изменение состава спинномозговой жидкости, в частности, ее биологических свойств при шоке является, таким образом, результатом изменения сложного комплекса процессов, охватывающих не только гемато-энцефалический барьер и центральную нервную систему, но и ряд периферических физиологических систем.

Вопрос о первичной причине этих изменений пока остается открытым.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Г. Нодия, Тр. Физиол. института НКПроса, *II*, 95, 1936.—2. Н. С. Воскресенский, ibid., *II*, 114, 1936.—3. С. М. Цейтлин и Е. В. Базарова, Бюлл. эксп. биол. и мед., *II*, № 3, 193, 1936.—4. Г. Я. Хволес, М. И. Никольская и Е. А. Говорович, Тр. Физиол. института НКПроса, *II*, 39, 1936.

LE RÔLE DE LA BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE ET LES CHANGEMENTS DE LA COMPOSITION ET DES CARACTÈRES DU LIQUIDE CÉRÉBROSPINAL DANS LE CHOC ET DANS LES TRAUMATISMES

L. S. Stern

Moscou

Par nos recherches antérieures il a été établi qu'il existe des rapports étroits entre l'état fonctionnel du système nerveux central, d'une part, et le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique et la constitution du liquide cérébrospinal, de l'autre part. Or, le rôle joué par le système nerveux central dans le choc étant indubitable, il nous a paru intéressant d'examiner les changements de l'état fonctionnel de la barrière hémato-encéphalique et les changements de la composition chimique et des propriétés phy-

sicochimiques et biologiques du liquide cérébrospinal, qui doivent, d'après notre conception, accompagner le syndrome nerveux du choc.

Les recherches entreprises par nous en collaboration avec nos élèves ces dernières années (Nodia, Nikolskaya, Chvoles, Zeitlin et Basarova) ont eu pour but d'étudier ces changements de la constitution et des caractères du milieu nutritif immédiat du système nerveux central, c'est-à-dire, du liquide cérébrospinal, et en même temps les changements du fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique aussi bien au point de vue de son rôle protecteur, que de son rôle régulateur de la composition du liquide cérébrospinal.

Les expériences ont été faites sur des chiens et des chats. Le choc a été provoqué soit par des excitations douloureuses, soit par l'application de la bande d'Esmarch ou par l'injection intraveineuse de peptone et d'histamine. L'intensité du choc ainsi provoqué, variait considérablement, allant du simple traumatisme à la dépression la plus profonde et aboutissant parfois rapidement à la mort. L'état fonctionnel de la barrière hémato-encéphalique est examiné avant l'expérience et aux diverses phases du choc, par nos méthodes habituelles: passage dans le liquide cérébrospinal des diverses substances injectées dans la circulation générale [$(Fe(CN)_6Na_4$, NaI, bleu de trypan etc.] ou circulant dans le sang, telles que les ferments et les anticorps, pour établir le rôle de défense de la barrière. Le rôle régulateur est établi par le coefficient de perméabilité de la barrière pour les diverses substances faisant partie du liquide cérébrospinal normal, telles que les électrolytes K, Ca, Cl, Br, I, ainsi que le phosphore organique et inorganique et le sucre. En outre nous avons examiné les propriétés biologiques du liquide cérébrospinal et du sang au point de vue de l'action sympathicomimétique et parasympathicomimétique.

Les résultats obtenus sont:

1) Dans les diverses formes de choc (traumatique, toxémique et chimique) la résistance de la barrière hémato-encéphalique est altérée: passage de ferrocyanure et d'iodure du sang dans le liquide cérébrospinal.

2) La perméabilité de la barrière pour le glucose est augmentée. Il en est de même pour le Ca. Par contre, elle est diminuée pour le K. Le coefficient K/Ca est considérablement diminué, descendant dans quelques cas au-dessous de l'unité.

Il est à remarquer que la concentration de K, très basse durant la phase de dépression, s'élève considérablement et dépasse même la normale, durant la phase d'excitation.

On constate un rapport assez étroit entre l'intensité, la gravité du choc et le degré de changement de la concentration des électrolytes, de même que des propriétés biologiques du liquide cérébrospinal.

L'anesthésie générale, appliquée simultanément avec le facteur traumatique (excitation mécanique ou électrique des nerfs sensibles), empêche tous ces changements, contrairement au choc toxémique et chimique (application de la bande d'Esmarch, injection intraveineuse de peptone et d'histamine), où l'application simultanée de la narcose n'empêche pas l'altération de l'état fonctionnel de la barrière hémato-encéphalique.

Ces derniers résultats permettent de conclure que la cause première de l'altération de la barrière et, par conséquent, aussi du changement de la constitution chimique et des propriétés biologiques du liquide cérébrospinal est différente, suivant la nature et la cause du choc. Dans les cas de choc traumatique cette altération paraît dépendre de l'état fonctionnel du système nerveux central, tandis que dans le choc chimique et toxémique elle en est complètement indépendante.

ADAPTATION TO A CONDITIONED REFLEX PATTERN

W. Horsley Gantt

From the Pavlovian Laboratory of the Phipps Clinic, Johns Hopkins University, Baltimore

Dedication

It is a high honor to present this paper as an evidence of my happy association with Ivan Petrovich Pavlov during five years in the Soviet Union, my great indebtedness to him and my profound esteem for this Apostle of Science. To no one do I, an American, owe as much for an insight into scientific methods, for a feeling of security from an objective attitude and inspiration from one devoted zealously to the pursuit of experimental truths.

Although Pavlov has pointed out an interaction between conditioned reflexes when these are excitatory and inhibitory (induction), we are inclined to fix attention predominantly on the reaction to the individual stimuli. The Gestalt-psychologists, on the other hand, emphasize the adaptation to a pattern, to the experiment in toto rather than to the absolute stimuli. What effect the position of the stimulus may have, in contradistinction to its isolated value, is brought out in the following experiments.

The arrangement we adopted, although designed for another purpose, was one of the simplest conceivable,—the regular alternation of two stimuli which evoked conditioned reflexes of different size. After many repetitions of the stimuli in the order s t r o n g - w e a k - s t r o n g - w e a k it was found that when one of the stimuli was repeated alone throughout the experiment, e. g. s t r o n g - s t r o n g - s t r o n g - s t r o n g, its value was in part dependent upon the relation of its position to the previously established order.

Four dogs were used in these experiments, intended originally to determine the influence of the amount of food on the intensity of the conditioned reflexes. The two stimuli employed were a bubbling sound (*Bu*) reenforced by one unit of food and a metronom of 20 beats per min. (M_{20}) reenforced by six units of food. In order to rule out the effect of any difference per se between *Bu* and M_{20}, we gave in the other two dogs five units of food with *Bu* and one unit with M_{20}. All our animals established conditioned reflexes of different intensities to the two stimuli, determined by the amount of food used in the reenforcement of each, although the ratio of the values of the conditioned reflexes were much closer to unity than was the ratio of the amounts of food. The data of these experiments are to be discussed more fully in another paper dealing with the effect of the amount of food on the intensity of the conditioned reflex.

The training of «Lady», an active, aggressive female American bull-terrier, aged 2 years, weight 18 kg, was started on October 28. 1931. From the very first an alteration of M_{20} and *Bu*, reenforced by 18 and 3 of food resp. was used, and very soon M_{20} began to produce a larger conditioned secretion than *Bu*, i. e. the 1st, 3d, 5th, 7th stimuli were stronger than the

2d, 4th, 6th, 8th. After 42 seances of this routine (28 October, 1931 to 22 January, 1932) we obtained an average value during this period of training of 41 for *Bu* and 197 for M_{20} (60″ readings), i. e. a ratio of 21%.

On 25 January 1932 this routine was disturbed for the first time and *Bu* was given through the experiment, as shown in the table 1.

25 January 1932 *Table 1*

Order stimuli	Time	C. Signal	No. Repetitions	Duration Isolated / Total	Size C. R.	Unc. S.	Size Unc. R.
1	15 : 05	*Bu*	146	5/10	0	1/2	153
2	15 : 08	*Bu*	147	5/12	0	1/2	46
3	15 : 12	*Bu*	148	5/12	0	1/2	133
4	15 : 17	*Bu*	149	5/10	0	1/2	120
5	15 : 20 1/2	*Bu*	150	5/10	0	1/2	87
6	15 : 24	*Bu*	151	60/65	0	1/2	73
7	15 : 29	*Bu*	152	5/10	0	1/2	103
8	15 : 34	*Bu*	153	5/10	0	1/2	54
9	15 : 39	*Bu*	154	5/10	0	1/2	69
10	15 : 43	*Bu*	155	5/10	0	1/2	96

The conditioned reflexes for *Bu* are all zero throughout, but the following day (table 2), when we use the larger stimulus M_{20} alone, we see a regular rise and fall of the conditioned secretions so that every alternate one was large just as if we had been using the original alteration.

26 January 1932 *Table 2*

Order stimuli interval	Time	C. Signal	No. Repetitions	Duration Isolated / Total	Size C. R.	Unc. S.	Size Unc. R.
1	15 : 17	M_{20}	147	5/12	26	3	10
2	15 : 12	M_{20}	148	6/15	0	3	423
3	15 : 25	M_{20}	149	6/12	20	3	208
4	15 : 32	M_{20}	150	5/10	0	3	270
5	15 : 37	M_{20}	151	60/65	284	3	155
6	15 : 43	*Bu*	156	60/65	63	1/2	156
7	15 : 48	M_{20}	152	5/10	10	3	211
8	15 : 52	M_{20}	153	6/11	25	3	453
9	15 : 58	M_{20}	154	5/11	8	3	130
10	16 : 03	M_{20}	155	5/10	0	3	161

The routine alternation was not disturbed again until May 1932, when on using M_{20} alone we obtained for the conditioned reflexes to M_{20} in the 1st, 3d, 5th and 7th positions an average of 54, and for the conditioned reflexes to M_{20} in the 2nd, 4th, 6th, 8th positions (i. e., positions formerly occupied by *Bu*) an average of 39 (ratio 72%). The actual ratio of M_{20} to *Bu* as tested on that day, was 55 to 30 (ratio 54%). On the 27 May we have an average of 41 for the 7 odd numbered stimuli and 28 for 5 even numbered stimuli (ratio 68%); on the 7 June an average of 91 for 6 odd numbered stimuli and 81 for 4 even numbered stimuli (ratio 89%). In the intervals between the days mentioned the dog was run on the usual schedule of M_{20} alternating with *Bu*.

These results are represented graphically in Chart 1 which shows the effect of position. If position had no effect the heavy line connecting the circles would coincide with the heavy horizontal line or fluctuate as far above it as below; where position is the dominant factor the heavy line connecting the circles would more nearly approach the dotted line, which represents the relation between the two stimuli *Bu* and M_{20}.

The other dogs, «Billy» and «Blue», were trained in a way similar to «Lady» with certain variations to be mentioned. In this pair *Bu* was reenforced by the larger amount of food and M_{20}—by the smaller to counteract the effect of a difference in strength, resulting from the nature of the signals; for Pavlov has shown that different signals vary greatly in the intensity of the conditioned reflexes they evoke. Thus, when conditioned stimuli of

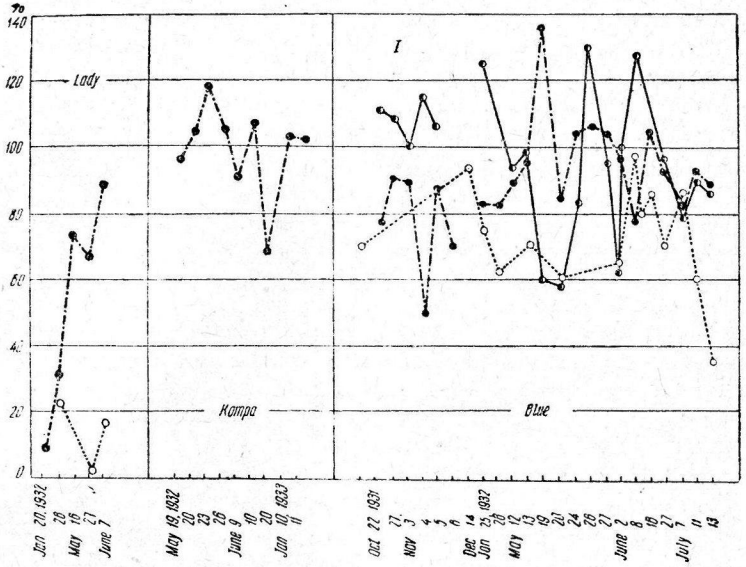


Fig. 1. The heavy horizontal line represents the larger stimulus as 100%, and also the odd numbered stimuli as 100%.
The solid circles connected by continous lines represent the even numbered positions of the conditioned stimulus in per cent of the odd numbered.
The vertically divided circles connected by continuous lines represent the even numbered positions of the smaller conditioned stimulus when used throughout in percent of the odd numbered positions of the same stimulus.
The empty circles connected by dotted lines represent the actual value of the smaller conditioned reflex in percent of the larger.

the usual intensity are applied, an auditory signal produces a larger conditioned reflex than a visual, a visual—larger than a tactile, and a strong stimulus a larger reflex than the same stimulus when weaker.

«Blue» (a young, male collie, timid, friendly, weight 18 kg), was first used in the experimental camera on 27 January 1931. For the first 31 experiments M_{160} was accompanied with 10 times as much food as M_{20}, and we obtained an average of 39 for eightyfour 15″ readings for M_{160} and 30 for eightyone 15″ readings of M_{20} (ratio 77%). On 15 April we substituted *Bu* for M_{160} using the same food ratio until 13 May when the dog was given a rest till 22 October 1931. Then we began repeating *Bu* alone in the entire experiment, without the usual alternation with M_{20}. The average of *Bu* when occurring as the 3d, 5th, 7th positions was 182; in the 2nd, 4th, 6th positions *Bu* averaged 143 (ratio 78%). Five experiments were done between 27th October and November 6th, repeating *Bu* throughout: the odd numbered positions of *Bu* averaged 147, the even numbered 115 (ratio 78%)

Beginning with 14 December 1931 the order of the experiment was changed from the simple alternation of *Bu*—M_{20}—*Bu*—M_{20}... to an alternation by pairs thus *Bu*—*Bu*—M_{20}—M_{20}—*Bu*—*Bu*—M_{20}—M_{20}.... On 25 January 1932 M_{20} used throughout the experiment without *Bu* gave an average of 38 for the odd numbered positions and 31 for the even numbered (ratio 81%). On 26 January the other stimulus *Bu*, repeated alone throughout the experiment, gave an average of 53 and 43 resp. for the odd and even numbered positions (ratio 81%)[1].

The actual ratio on that date between *Bu* and M_{20} was 62% (60'' readings). There was no adaptation at this time, however, to the arrangement in pairs, for the odd numbered was less instead of the more that the even numbered pairs of positions (31 compared to 39).

Alternation by pairs of *Bu* and M_{20} was continued until May 11 1932 (with interspersed alcohol experiments irrelevant to these) when *Bu* was tried throughout, giving an average of 110 for the odd numbered positions and 98 for the even (ratio of 89%). There was still no adaptation to the routine of alternation by pairs which had been used since 14th December 1931; the odd numbered pairs averaged 210, the even numbered 205. On the 13th May M_{20}, the smaller stimulus (given throughout the experiment) showed a uniform value for the various position—167 and 165, resp. for the odd and even pairs, and 86 and 82 for the odd and even numbered single stimuli.

Experimentation was begun on «Billy» (an American bull-terrier, weight 15 kg; age about 3 years). On March 26, 1931, *Bu* and M_{20} being used alternately, reenforced with 18 and 3 of food resp. Adaptation to the signals for the two amounts of food was soon elaborated, so that on 19 May, 1931, after 34 experiment-days, we obtained 155 for *Bu* and 48 for M_{20} (15'' readings), a ratio of 32%. Testing *Bu* in the various positins on May 25, the odd numbered positions of *Bu* gave 218, the even numbered 189, a ratio of 86%.

On December 1 1931, on the 61st experiment-day, we changed the alternation from *Bu*—M_{20}—*Bu*—M_{20}... to an alternation by pairs *Bu*—*Bu*—M_{20}—M_{20}.... until January 19 1932, after which we reverted to the previous simple alternation until 12 May 1932, when we tried the effect of the smaller stimulus, M_{20} alone, obtaining 101 for 5 odd numbered stimuli and 86 for 5 even numbered, and 222 for the odd pairs of stimuli and 204 for the even pairs. On 24 May, using one stimulus alone, we obtained 144 and 115 resp. for the odd and even numbered positions of the stimuli 252 and 270, resp. for the odd and even numbered pairs of positions. On June 2, 1932, another repetition of *Bu* alone gives equality for all positions, viz. 117 and 116, resp. for the odd and even single positions and 230 and 222 resp. for the odd and even pairs of positions. This was probably brought about by the frequent repetitions of experiments in which only a single stimulus was used. See chart II.

In the intervening experiments the regular simple alternation of *Bu* and M_{20} was employed; the ratio M_{20} / *Bu* was 85% for the 30'' readings. April to June 1933 we repeated one stimulus throughout to see if we could remove the establishment of the conditioned reflex pattern, and then gave the animal a rest until October 5 1933, when a simple alternation was again used. On November 9 1933, on trying *Bu* alone at 4 min. intervals, we obtained an average of 172 and 166 resp. for the odd and even numbered positions and 347 and 331 resp. for the odd and even pairs of positions, which shows that the effect of position has been abolished.

Dog «No. 3» had a portion of the frontal, parietal and occipital lobes removed on the left side in May 1930. On February 11 1932, experimentation

[1] These readings were for 5'', whereas the previously cited ones wese for 15''

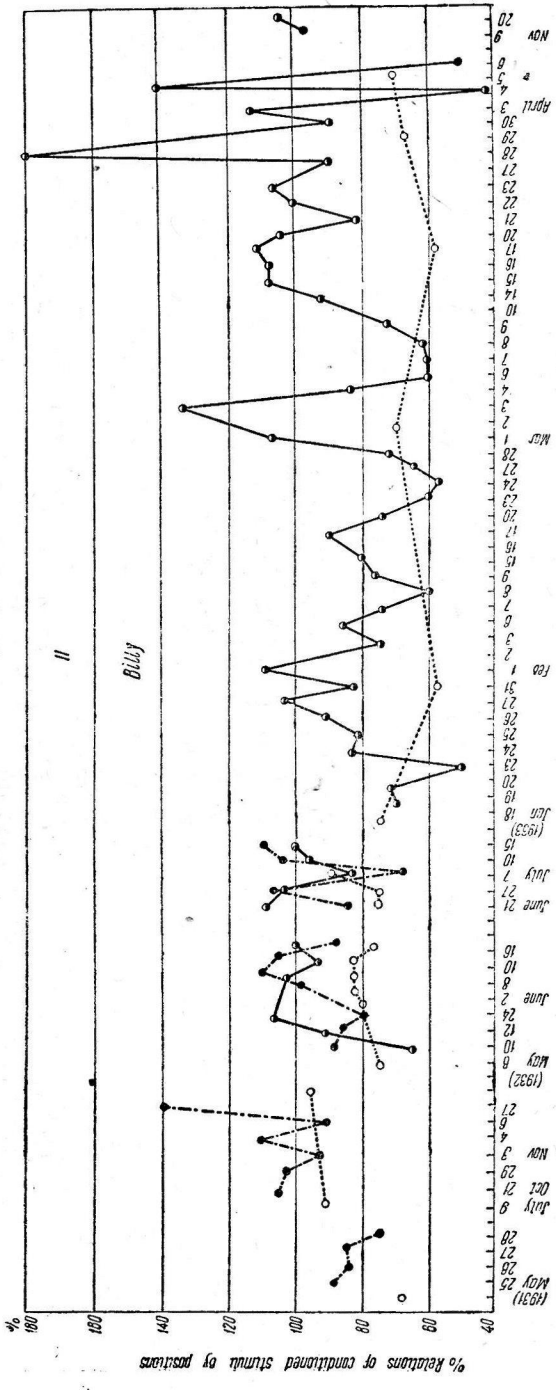


Fig. 2. The heavy horizontal line represents the larger stimulus as 100%, and also the odd numbered stimuli as 100%. The solid circles connected by continous liness represent the even numbered positions of the conditioned stimulus in per cent of the odd numbered.

The vertically divided circles connected by continuous lines represent the even numbered positions of the smaller conditioned stimulus when used throughout in percent of the odd numbered possitions of the same stimulus.

The empty cirles connected by dotted lines represent the actual value of the smaller conditioned reflex in percent of the larger.

with this animal was begun, using a simple alternation of M_{20} and *Bu* as in «Lady». Conditioned reflexes to M_{20} and *Bu* were elaborated, though with difficulty; the conditioned reflexes were irregular and learning was slow. After 62 experiment-days of this alternation the animal had not elaborated any differentiation according to position; he gave 12 and 14 resp. for the odd and even numbered positions on May 12, and no difference between the positions when tested with one stimulus on 11, 24 and 27 May.

We tested adaptation to a more complicated sequence of stimuli in a fifth dog, «Kompa», used on the laboratory since April 1930. In February 1931, we began using a regular routine order of stimuli, in the order *B* (bell) M_{140} *Bu* M_{60} L_{60} (intermittent light) M_{140} *B*. They were all reenforced by a uniform amount of food (10 g) except M_{140}, which was a negative stimulus given without food. Previously M_{140} had been positive, but it was extinguished and a fairly good differentiation obtained between it and the other positive stimuli. That we obtained an inhibitory effect from M_{140} was evidenced by the small or zero secretion and the falling to sleep of the animal in 7 to 9″ after M_{140} began ticking.

However there was no adaptation whatever to position in «Kompa», as shown in the following tests. On May 19, 20, 23, 26 we ran one stimulus through the experiment at 4 mins. intervals, obtaining an average for all conditioned reflexes in all positions of 2/41, while the average of those coming in the 2d and 6th positions, corresponding to the place occupied by the inhibitory stimulus M_{140} was practically the same as those in the other positions, viz. 246. On 9 June, 1932, *Bu* was tried alone throughout the experiment; M_{60} alone on 10 June and L_{60} alone on the 20 June with the following results;

average	*Bu*	all positions	188,	for	2d	a.	6th	positions	172
»	M_{60}	»	» 139	»	»	»	»	»	150
»	L_{60}	»	» 64	»	»	»	»	»	57

Again on 10 and 11 Jaunary 1933, after an intervening repetition of the regular routine experiment, the effect of *B* used alone was tested:

average of *B* used 12 times, all positions 238
average of *B* used in 2d and 6th positions 245.

There is no adaptation in this animal having a complex routine instead of a simple alternation to the position of the stimulus. Neither was there adaptation in «No. 3» who had an impaired nervous system even to the simple alternation.

All these results are in the charts (Fig. 1 a. 2).

Discussion

Krjishkovsky in 1907 used an alternation of a positive and a negative stimulus and later attempted to convert one into the other by non-reenforcement of the former and reenforcement of the latter. He was unable to destroy the inhibition until he reenforced the inhibitory stimulus without any intervening applications of the formerly positive stimulus. (See Conditioned Reflexes, Pavlov, transl. by Anrep, University Press, 1927, pp. 196—198). Pavlov explains this by the law of reciprocal induction:

«This delimitation of the processes is greatly favoured by another phenomenon, that of reciprocal induction. There exists such relation—an excitation arising in a certain place causes an inhibitory process around this region and, owing to this, the spread of the original excitation, becomes limited. On the other hand, the inhibitory process induces an excitatory process, and this in turn checks the spread of the inhibition.

Thus, the whole cortical area is partitioned off into excited and inhibited points»[1].

Kupalov in Pavlov's laboratory performed experiments somewhat similar to ours. He investigated the excitability of the cerebral cortex in the dog after establishing an alternation of positive and negative stimuli at exactly 7 min. intervals. Soon after the application of the negative stimuli the positive reflexes were found to be normal; after 3 to 4 min., diminished. But the negative reflexes following the positive stimuli at different intervals, were normal. These fluctuations he explains as a phenomenon of induction:

«After each application of a conditioned stimulus there takes place a wavelike rhythmic change in the cortical excitability. These waves have a well pronounced character in the case of negative stimuli, but are barely visible after the positive. The changes of excitability are favourable for the formation of the given definite system of reflexes and are probably one of the factors in the synthesizing of the experiment into one integral complex»[2].

Our experiments differ somewhat from those of Kupalov. First he established a definite time reflex, which we avoided by not using any fixed interval between the signals, but varying it from 3 to 7 min. In his case the fluctuation of excitability may be ascribed to the time reflex, which we know may be readily formed. In our experiments a time reflex could hardly have been operative, but each stimulus, whether positive or negative, must have conditioned a certain excitability of the nervous system, which was modified by the next stimulus in spite of the fact that there was no time spacing. Secondly, Kupalov employed an alternation of positive and negative signals while ours were two positive signals varying only in their intensity. Because the intensities of our signals were fairly close together (sometimes 2 : 3) our experiments present somewhat stronger evidence for an adaptation to a pattern than do those with an alternation of stimuli so far apart as positive and negative.

Furthermore it would seem more difficult to apply the law of induction to our fluctuations than to those of Kupalov. We have two choices here—if induction plays a rôle in the varying excitability of the cortex, as suggested by Kupalov, then we must extend the concept of induction to include our phenomena, or else revide our notion of excitation and inhibition. Induction has ordinarily been used to designate a change in cortical threshold or sensitiveness after a positive or negative stimulus, in reference to a succeeding negative or positive stimulus. But both of our conditioned stimuli were strikingly alike—both being positive, auditory, food-conditioned stimuli varying only in intensity.

The data of experiments cited from Pavlov's laboratories obey the law of induction as defined by Hering and Sherrington and adopted by Pavlov in his work on the cortex. The point that our experiments illustrate is that there is an adaptation among stimuli to which the law of induction as ordinarily stated is not applicable, although our experimental conditions resemble those of Kupalov's experiments since in both cases they were favourable for the establishment of a regular rise and fall of excitability in the cortex.

We have other evidence that the animal reacts to the whole experimental set-up in addition to the specific conditioned stimuli, i. e. as a psychobiological entity in the sense employed by Adolf Meyer. This fact has for a

[1] Lectures on Conditioned Reflexes, I. Pavlov, transl. by Gantt, International Publishers, N. Y., 1928, p. 333.

[2] Kupalov P. S., Reports from the Laboratory of Pavlov, v. V, Leningrad, 1933, pp. 446—449.

long time been recognized in the Pavlovian laboratories by the emphasis on a carefully controlled routine. Sometimes a seemingly slight variation in the experiment may alter the results, as Pavlov has ofter demonstrated. In daily life there are many instances of the importance of an established order; the difficulty of counting backwards is one, and all of us know how frequently a slight disturbance in the regular routine may seriously impair the efficiency for that day and, vice versa, how powerful an aid is an established routine. And one might well suppose that the more complex nervous system of the human can adapt to a more complicated order than can the simpler one of the dog.

Our experiments show how the dog may «take a cue» from certain aspects of the experiments, react to certain factors that seemed to us negligible. Periodic fluctuations in the activity of an organism may depend on similar hidden factors. Some of these we know, such as the changes in seasons, day and night, the various rhythms of the viscera, the most evident of which are heart-beat, respiration, stomach contractions. Curt Richter has shown that the motor activity of rats, as well as many other organized functions such as nestbuilding, mating etc., can be related to the rhythm of certain organs, e. g., ovaries, hypophyses. The activity of the organism may be a composite reflexion of both internal, innate, visceral rhythms and as well of an acquired adaptation to periodic changes in the environment, even where this is not dependent on an accurate time spacing. An adaptation of the latter type is shown in our experiments.

Finally, the data of these experiments may have a bearing on a topic the importance of which Pavlov had pointed out and with which our laboratory is now concerned—the relation of excitation to inhibition. Are these processes two distinct entities, or do they shade one into the other? The law of induction must be extended to include the interaction between two excitatory processes if we are to apply it here or else we must consider our smaller conditioned reflex as having inhibitory qualities, when compared to the larger one.

Summary

In three normal dogs, «Lady», «Blue» and «Billy», in which we had employed an alternation of two stimuli (which evoked conditioned reflexes of different size, according to the quantity of food applied for reenforcement), we found that the animal, when given a single stimulus throughout the experiment, reacted to one and the same stimulus by alternately strong and weak responses similarly to the way he had formerly reacted to the two separate stimuli. The reflex to a definite time interval was eliminated by varying the intervals between the strong and weak stimuli, from 3 to 7 min. though in the experiments for measuring the reactions to the repetitions of the single stimulus the interval was kept constant. The elaboration of a response to sequence was nearly as large as the reaction to the different stimuli themselves.

In two dogs «Blue» and «Billy», when the alternation was changed from a simple one to an alternation by pairs there was then very little adaptation to the new and somewhat more complex sequence.

In two other dogs there was no adaptation to a simple alternation in the one or to a regular routine in the other. The former had undergone a partial cortical ablation («No 3»), while the latter had a more complex series (+—++ +—+) instead of strong—weak—strong—weak or strong—strong—weak—weak—strong—strong—weak—weak. Apparently the ability to become conditioned to a change of intensity in the series requires in the dog both an extremely simple series and a fairly reactive and strong nervous system.

ПРИСПОСОБЛЕНИЕ К ОПРЕДЕЛЕННЫМ УСЛОВИЯМ В ОПЫТАХ С УСЛОВНЫМИ РЕФЛЕКСАМИ [1]

W. Horsley Gantt

From the Pavlovian laboratory of the Phipps Clinic Johns Hopkins University, Baltimore, U. S. A.

И. П. Павлов установил значение взаимодействия между условными рефлексами для тех случаев, когда речь идет о положительных и тормозных рефлексах (индукция); нам хотелось бы обратить внимание главным образом на реакции, на отдельные раздражители, в противовес психологам-гештальтистам, которые приписывают преимущественное значение приспособлению на целостный комплекс, опыту как целому, а не отдельным раздражителям самим по себе. Вопрос о том, какое влияние может оказать место раздражителя в опыте на величину условного рефлекса, является предметом настоящего изложения.

Избранная нами форма опытов, хотя и предназначенная для других целей, отличалась крайней простотой; она состояла в правильном чередовании двух раздражителей, резко отличавшихся по силе. После многократного применения раздражителя в порядке с и л ь н ы й—с л а б ы й—с и л ь н ы й—с л а б ы й повторное применение в опыте одного раздражителя, например, с и л ь н ы й—с и л ь н ы й—с и л ь н ы й—с и л ь н ы й, позволило обнаружить, что получаемый условнорефлекторный ответ в известной мере зависит от места данного раздражителя в ранее установленной системе.

Для проведения настоящего исследования нам служили четыре собаки, которые были сначала предназначены для опытов, направленных на выяснение влияния количества пищи, которой подкрепляется условное раздражение, на величину условных рефлексов. У собак применялись два раздражителя—булькание (Б), которое подкреплялось одной единицей пищи и метроном 20 ударов в 1 мин. (M_{20}), который подкреплялся шестью единицами пищи. С целью исключить возможное значение различия между силой условных раздражителей как таковых мы у двух собак подкрепляли булькание пятью единицами, а метроном—одной единицей пищи. У всех собак на оба раздражителя образовались условные рефлексы различной величины, зависящей от количества пищи, которое служило для подкрепления; при этом необходимо, однако, отметить, что соотношение между величинами условных рефлексов было гораздо более близким, чем отношение между количествами пищи. Эти данные будут подвергнуты более подробному разбору в другой статье, посвященной специально этому вопросу.

Выработка условных рефлексов у собаки Лэди—подвижный, аггрессивный американский бультеррьер, в возрасте около 2 лет—была начата 28 октября 1931 г. С первого опытного дня мы применяли в чередующемся порядке M_{20} и Б, подкрепляя первый раздражитель 18, а второй 3 г пищи; весьма быстро M_{20} стал вызывать значительно больший условный рефлекс, чем Б, т. е. на 1-м, 3-м, 5-м и 7-м местах в опыте условное слюноотделение было больше, чем на 2-м, 4-м, 6-м и 8-м. После 42 опытов, в которых раздражители применялись в указанном порядке, величина условного рефлекса (за 60 сек.) на Б равнялась 41 и на M_{20}—197 делениям.

В опыте от 25 января 1932 г. мы впервые произвели изменение в опыте, применив повторно только одно Б. Результаты этого опыта представлены в табл. 1.

Условные рефлексы на булькание были в этом опыте равны нулю. Когда же мы на следующий день (26 января 1932 г.) на всем протяжении

[1] См. рис. в оригинальной статье.

25 января 1932 г. *Таблица 1*

Порядковое место раздражителя в опыте	Время	Условный раздражитель	Количество применений	Продолжит. изолир. действия условного раздражителя — Всего	Величина условного рефлекса	Величина подкорма	Величина безусловного рефлекса
1	15 ч. 05 мин.	Б	146	5/10	0	1/2	153
2	15 » 08 »	Б	147	5/12	0	1/2	46
3	15 » 12 »	Б	148	5/12	0	1/2	133
4	15 » 17 »	Б	149	5/10	0	1/2	120
5	15 » 20 1/2 »	Б	150	5/10	0	1/2	87
6	15 » 24 »	Б	151	60/65	10	1/2	73
7	15 » 29 »	Б	152	5/10	0	1/2	103
8	15 » 34 »	Б	153	5/10	0	1/2	54
9	15 » 39 »	Б	154	5/10	0	1/2	69
10	15 » 43 »	Б	155	5/10	0	1/2	96

опыта применили повторно только один более сильный раздражитель (M_{20}), мы смогли отметить совершенно правильную смену больших и маленьких величин условных рефлексов (табл. 2), какая нами постоянно наблюдалась в тех случаях, когда мы применяли M_{20} и Б в чередующемся порядке.

26 января 1932 г. *Таблица 2*

Порядковое место раздражителя в опыте	Время	Условный раздражитель	Количество применений	Продолжит. изолир. действия условного раздражителя — Всего	Величина условного рефлекса	Величина подкорма	Величина безусловного рефлекса
1	15 ч. 17 мин.	M_{20}	147	5/12	26	3	10
2	15 » 21 »	M_{20}	148	6/15	0	3	423
3	15 » 25 »	M_{20}	149	6/12	20	3	208
4	15 » 32 »	M_{20}	150	5/10	0	3	270
5	15 » 37 »	M_{20}	151	60/65	284	3	155
6	15 » 43 »	Б	156	60/65	63	1/2	156
7	15 » 48 »	M_{20}	152	5/10	10	3	211
8	15 » 52 »	M_{20}	153	6/11	25	3	453
9	15 » 58 »	M_{20}	154	5/11	8	3	130
10	16 » 03 »	M_{20}	155	5/10	0	3	161

В дальнейшем мы продолжали применять эти два раздражителя в установленном порядке до 16 мая 1932 г.; в этот день, применив повторно один M_{20}, мы получили при этом величину условного рефлекса на 1-м, 3-м, 5-м и 7-м местах, равную в среднем 54, а на 2-м, 4-м, 6-м и 8-м местах (т. е. на тех местах, на которых постоянно применялось Б) — 39 делениям (72%); фактическое отношение M_{20} к Б в пробе, произведенной в этот же опытный день, было 5 и 30 (54%); в опыте 27 мая соответственные величины условных рефлексов на M_{20} были на нечетных местах в среднем равны 41 и на четных — 28; в опыте 7 июня соответственно 91 и 81. В промежутках между этими отдельными пробами применялись оба раздражителя в обычном порядке.

Только что разобранные результаты изображены графически на рис. 1, на котором отчетливо выступает значение обычного места применения раздражителя в системе. Если бы место в системе не оказывало никакого влия-

ния, сплошная линия, которой соединены кружки, должна была бы совпадать с толстой горизонтальной линией или же представлять известные колебания как вверх, так и вниз от этой линии; если же место раздражителя в системе должно было бы быть определяющим фактором, то сплошная линия, соединяющая кружки, должна была бы приближаться к прерывистой линии, обозначающей отношение между двумя раздражителями—Б и M_{20}.

Две следующие собаки—Билли и Блу—прошли общую подготовку к опытам, сходную с той, которая была проведена у Лэди; имелись, однако, некоторые отклонения, на которых необходимо остановиться. У этих собак Б подкреплялось более значительным количеством пищи, чем M_{20}, с той целью, чтобы исключить возможное влияние на результат опытов со стороны силы того и другого условных раздражителей; дело в том, что в лабораториях И. П. Павлова было установлено, что на различные условные раздражители получаются далеко не одинаковые по величине условные рефлексы; так, например, при исследовании при помощи раздражителей обычной силы звуковой сигнал вызывает обычно более высокий условный рефлекс, чем оптический, оптический более значительный, чем кожномеханический, а один и тот же раздражитель, будучи применяемым более интенсивным, обусловливает более значительное условное слюноотделение, чем при применении этого же раздражителя меньшей интенсивности.

Блу (молодой кобель, колли, несколько трусливый, ласковый, весом в 18 кг) был впервые поставлен в станок 27 января 1931 г. На протяжении первых тридцати одного опыта мы применяли у этой собаки два раздражителя—M_{20} и M_{160}, причем второй подкреплялся десятикратной порцией по сравнению с первым; средние величины условных рефлексов на эти раздражители равнялись: M_{20}— 30 (среднее при 81 сочетании; время изолированного действия 15 сек.) и M_{160}—39 (среднее при 48 сочетаниях; время изолированного действия 15 сек.). Начиная с 15 апреля 1931 г., M_{160} был заменен Б, которое подкреплялось тем же десятикратным количеством пищи; с 13 мая по 22 октября—летний перерыв. После летнего перерыва мы до 6 ноября применяли только один раздражитель Б, не чередуя его с M_{20}; величина условного рефлекса на Б была на нечетных местах в среднем равна 147 и на четных—115.

Начиная с 14 декабря 1936 г., в опыты был введен новый порядок применения раздражителей: простое чередование Б—M_{20}—Б—M_{20}... было заменено попарным чередованием этих раздражителей, т. е. Б—Б—M_{20}—M_{20}—Б—Б—M_{20}—M_{20}... В опыте от 25 января 1932 г. был повторно применен один только M_{20}; величина условного рефлекса равнялась в среднем на нечетных местах 38 и на четных местах 31 (отношение 81%); 26 января на протяжении всего опыта применялось только Б; величина условного рефлекса равнялась соответственно 53 и 43 (отношение 81%[1]).

Соотношение между величинами условных рефлексов на Б и M_{20} составляло в этот опытный день 62% (при отставлении на 60 сек.). Как видно, в это время не сказалось влияние нового порядка применения раздражителей, так как рефлексы на нечетные пары (Б) были м е н ь ш е, чем на четные (31 и 39).

Попарное чередование Б и M_{20} применялось нами до 11 мая 1932 г.; затем на продолжении одного опыта было применено повторно только Б; соответственные средние величины условных рефлексов на нечетных и четных местах равнялись 110 и 98 (отношение 89%); как видно, и в это время влияние постоянного попарного применения, начатого с 14 декабря 1931 г., не дало себя знать; величины условных рефлексов на нечетные пары равнялись в среднем 210 и на четные—205. В опыте от 13 мая был применен только

[1] Величины условного рефлекса на Б—при отставлении в 5 сек., а на M_{20}—при отставлении в 15 сек.

более слабый раздражитель M_{20}; при этом были получены совершенно одинаковые величины условных рефлексов как на местах нечетных и четных пар—167 и 165, так и на нечетных и четных местах отдельных применений—86 и 82.

Опыты с Билли (американский бультеррьер, весом около 15 кг, в возрасте около 3 лет) были начаты 26 марта 1931 г.; раздражители применялись в правильном чередовании (Б и M_{20}, причем первый подкреплялся 18 г, а второй 3 г пищи). Соответственная реакция собаки на раздражители, подкрепляемые различным количеством пищи, быстро вырабатывалась; по прошествии 34 опытных дней (опыт от 19 мая 1931 г.) средние величины за 15 сек. изолированного действия для Б равнялись 155 и для M_{20}—48 (32%). При повторном применении одного Б на протяжении всего опыта (25 мая 1931 г.) величина условного рефлекса на этот раздражитель в среднем равнялась на нечетных местах 218 и на четных 189 (86%).

Начиная с 1 декабря 1931 г. (61-й опытный день), простое чередование раздражителей было заменено попарным чередованием их Б—Б—M_{20}—M_{20}... Этот порядок применения раздражителей сохранялся до 19 января 1932 г.; после этого и вплоть до 12 мая мы снова применяли простое чередование раздражителей; испытав в опыте от 12 мая повторное применение одного M_{20}, т. е. более слабого раздражителя, мы при пяти применениях на нечетных местах получили величину рефлекса, равную 101, а на пяти четных местах—равную 86; величины для нечетных и четных пар сответственно были 222 и 204; в опыте от 24 мая, произведенном в тех же условиях, были получены величины 144 и 115, 252 и 270. В опыте от 2 июня 1932 г. был применен повторно один лишь другой раздражитель—Б; при этом величина условного рефлекса оказалась одинаковой на всех местах: 177 и 116 на нечетных—четных порядковых местах применения и 230 и 222 для нечетных и четных пар. Этот результат необходимо, повидимому, объяснить весьма частым повторением опытов с применением одного раздражителя (рис. 2).

В опытах между отдельными пробелами мы применяли обычное правильное чередование Б и M_{20}; соотношение между величинами условных рефлексов на M_{20} и Б равнялось 85% (за 30 сек.). В период апрель—июнь 1933 г. мы применяли в каждом опыте только один раздражитель, чтобы установить, возможно ли устранение влияния установленного порядка применения раздражителей; далее до 5 октября наступил перерыв в работе; после этого мы снова применяли обычное чередование раздражителей. В опыте от 9 ноября, когда был повторно применен один раздражитель Б через четырехминутные интервалы, величина условного рефлекса в среднем равнялась на нечетных и четных местах 172 и 166 и была равной для нечетных и четных пар 347 и 331. Этот опыт показал, что влияние места раздражителя в системе было совершенно уничтожено.

У собаки № 3 6 мая 1930 г. были удалены части затылочной, височной и лобной долей левого полушария головного мозга. С 11 февраля 1932 г. мы приступили к опытам, применяли раздражители в порядке простого чередования (M_{20} и Б) и подкрепляли их так же, как у Лэди (M_{20} подкреплялся 18 г и Б—3 г пищи). Условные рефлексы образовались сравнительно медленно, величина их не отличалась постоянством и сколько-нибудь отчетливым различием в зависимости от количества пищи; после 62 опытов место раздражителя в системе не давало себя знать; так, например, в опыте от 12 мая 1932 г., в котором были применены оба раздражителя, величина условных рефлексов равнялась на нечетных местах 12 и на четных—14; при повторном применении в опыте только одного раздражителя разницы в величине условных рефлексов на нечетных и четных местах не было никакой (опыты 11, 24 и 27 мая 1932 г.).

Постепенное приспособление к более сложному постоянному порядку раздражителей было нами исследовано на пятой подопытной собаке Компа, у которой выработка условных рефлексов была начата в апреле 1930 г. С февраля 1931 г. было начато применение раздражителей в следующем постоянном порядке: В (звонок), M_{140}, Б (булькание), M_{60}, L_{60} (мигающий свет), M_{140}; все положительные раздражители сопровождались подкреплением одинаковым количеством пищи (10 г); M_{140} не сопровождался подкреплением—диференцировка. То обстоятельство, что M_{140} действительно оказывал тормозное действие, можно было видеть по почти полному или полному отсутствию слюноотделения, а также и по тому, что собака с 7—9-й секунды действия этого раздражителя засыпала. Различие в реакциях на M_{140}, с одной стороны, и на положительные раздражители—с другой, было у этой собаки действительно тем различием, которое характерно для тормозных и положительных реакций; оно было гораздо более резко выражено, чем у других собак различие в реакциях на положительные раздражители, сопровождавшиеся различным количеством подкорма.

Однако влияния порядкового места раздражителя у Компа не оказалось совершенно, как это показали нижеследующие опыты. В опытах от 19, 20, 23 и 26 мая мы применяли повторно только один раздражитель (с интервалом, равным 4 мин.); при этом средняя величина условных рефлексов для всех мест равнялась 241, и средняя величина рефлекса при двух и шести применениях этого раздражителя, т. е. на тех местах, в которых в стереотипной системе применялся тормозной раздражитель M_{140}, была совершенно одинаковой, а именно 246. В опыте 9 июня 1932 г. было применено повторно одно Б; 10 июня был применен один M_{60} и 20 июня один свет; при этом были получены следующие результаты:

Условные раздражители	Средняя величина условного рефлекса при всех применениях	Средняя величина условного рефлекса на 2-м и 6-м местах
Булькание	188 (238)[1]	172 (245)[1]
Метроном 60	139	150
Свет 60	65	57

Как видно из приведенных данных, у этой собаки, у которой условные раздражители применялись не в виде простого чередования двух раздражителей, а в виде стереотипной системы, место раздражителя в системе оказалось без влияния; не оказалось этого влияния также и у собаки № 3, у которой применялась простая система и было значительное повреждение мозгового вещества.

Все данные представлены на рис. 1 и 2.

Обсуждение результатов

Крыжковский (1907) применял у своих подопытных собак положительный и тормозной условные раздражители в чередующемся порядке и сделал попытку переделки значения этих раздражителей; для этой цели он перестал подкреплять пищей действие положительного условного раздражителя и начал подкреплять тормозной раздражитель; указанному автору

[1] После длительного применения всей системы раздражителей в опытах от 10 и 11 января 1933 г. было повторно применено одно булькание; средние цифры помещены в скобках.

не удалось устранить тормозное действие, если он подкреплял прежний тормозной раздражитель, не применяя прежнего положительного раздражителя; это явление было И. П. Павловым истолковано как показатель значения реципрокной индукции.

Далее П. С. Купаловым (1933) в лаборатории акад. И. П. Павлова были поставлены опыты, имевшие известное сходство с нашими опытами. П. С. Купалов исследовал состояние возбудимости высших отделов центральной нервной системы в различные моменты семиминутного интервала между применениями положительных и тормозных раздражителей определенной системы. При применении положительных раздражителей через короткий промежуток времени после действия тормозных раздражителей положительные рефлексы дают нормальную величину; если же применение положительных раздражителей производится через 3—4 мин. после прекращения действия тормозного раздражителя, условнорефлекторный эффект оказывается резко пониженным. Эти данные опытов были истолкованы П. С. Купаловым как результат влияния явления индукции.

Наше исследование отличается в известной мере от работы П. С. Купалова. Во-первых, в опытах указанного автора речь шла об образовании определенного рефлекса на время, вмешательства которого мы избегали, применяя условные раздражители не через одинаковые промежутки времени, а с интервалами, колеблющимися от 3 до 7 мин. Колебания возбудимости могли явиться в опытах П. С. Купалова результатом вмешательства рефлекса на время, который, как нам известно, образуется с весьма большой легкостью. В наших опытах рефлекс на время вряд ли мог оказывать какое-либо влияние, а вместе с тем каждый условный раздражитель, будь то положительный или отрицательный, должен был обусловливать определенную возбудимость нервной системы, меняющуюся под влиянием действия каждого последующего раздражения, несмотря на отсутствие правильного распределения во времени. Во-вторых, П. С. Купалов применял чередование положительных и тормозных раздражителей; в наших же опытах применялись только два положительных раздражителя, отличавшиеся друг от друга только силой. Так как интенсивности наших раздражителей были весьма близкими (иногда 2:3), наши экспериментальные данные могут служить в качестве несколько более сильного доказательства наличия известного приспособления к системе раздражителей, чем данные тех опытов, в которых имело место чередование так значительно разнившихся между собой раздражителей, как положительные и отрицательные.

Кроме того, необходимо отметить, что по отношению к нашим опытам закон индукции применим с большей трудностью, чем к опытам П. С. Купалова. Перед нами имеются в данном случае две возможности: если явление индукции играет роль в изменениях возбудимости коры больших полушарий головного мозга, как это заключает П. С. Купалов, мы должны либо распространить участие этого явления также и на наш случай, либо же несколько пересмотреть наши взгляды на возбуждение и торможение.

Название «индукция» обычно применялось для обозначения изменений порога возбудимости или чувствительности мозговой коры под влиянием действия положительного или тормозного раздражителя по отношению к последующим тормозному или положительному раздражителю. В наших же опытах оба условные раздражителя отличались большим сходством— оба раздражителя были положительными, акустическими, оба подкреплялись пищей, вариировало только ее количество.

Вышеприведенные экспериментальные данные, полученные в лаборатории И. П. Павлова, подчиняются закону индукции в том виде, в каком

этот закон был определен Hering и Sherrington и был принят И. П. Павловым в его исследованиях по отношению к коре больших полушарий головного мозга. Основной момент, который выступает из наших экспериментальных данных, заключается в том, что в высших отделах центральной нервной системы осуществляется приспособление к действию раздражителей, к которому закон индукции в том виде, как он обычно понимается, неприложим, хотя данные наших опытов имели большое сходство с опытами П. С. Купалова в смысле проявления правильных смен подъема и падения возбудимости коры больших полушарий головного мозга.

Мы располагаем другими доказательствами того, что животное реагирует не только на отдельные специфические условные раздражители, но также и на весь опыт как целое, т. е. как на психологическое целое в том смысле, как это понимает Adolf Meyer. Этот факт был давно установлен в лабораториях И. П. Павлова, и в результате этого соблюдалось максимальное постоянство всех условий опыта. Как И. П. Павлов неоднократно указывал, подчас, казалось бы, незначительное изменение в опыте может оказать весьма сильное влияние; из повседневной жизни мы можем привести целый ряд примеров, показывающих, сколь велико значение точно установленного распорядка; одним из таких примеров является счет в обратном порядке; каждому из нас известно, что нередко малейшее нарушение, происшедшее в распорядке дня, может заметно повлиять на продуктивность работы, наоборот, твердо установленный жизненный стереотип оказывает большую помощь в работе. Мы имеем полное право сделать предположение, что несравненно более сложная нервная система человека может проявить приспособление к более сложному порядку, чем менее тонко организованная нервная система собаки.

Наши опыты показали, что собака может «найти ключ» к некоторым сторонам опыта, что она может реагировать на некоторые факторы, которые нам могут казаться не имеющими значения. Периодические колебания деятельности организма могут зависеть от подобного рода скрытых факторов, некоторые из которых нам известны, как, например, смена времени года, смена дня и ночи, различные ритмические деятельности внутренних органов, из которых работа сердца, органов дыхания и пищеварения выступает наиболее отчетливо. Curt Richter показал, что двигательная деятельность крыс, так же как многие другие сложные акты, как гнездование, спаривание и т. п., может быть поставлена в связь с ритмом деятельности различных органов, как, например, яичников, придатка мозга и пр. Деятельность организма может являться как сложным отражением внутренних, врожденных, висцеральных ритмов, так и приобретенным приспособлением к периодическим изменениям окружающей среды, и последнее даже в том случае, если эти изменения имеют место через неравномерные промежутки времени. Приспособление последнего типа было продемонстрировано нашими опытами.

Кроме того, необходимо отметить, что наши экспериментальные данные могут иметь отношение к вопросу, который И. П. Павлов постоянно выдвигал и к разработке которого наша лаборатория в настоящее время приступила, а именно к вопросу о соотношении между возбуждением и торможением. Являются ли эти два процесса резко отличающимися самостоятельными единицами или же они переходят один в другой? Закон индукции должен быть распространен также и на взаимодействие между двумя положительными рефлексами, если мы хотим приложить этот закон к нашим экспериментальным данным; в противном случае мы должны считать, что в нашем случае меньший по размеру условный рефлекс, сопоставляемый с большим по величине рефлексом, осложнен тормозными свойствами.

Резюме

У трех нормальных собак—Лэди, Блу и Билли—применялись в порядке правильного чередования два положительных условных раздражителя; при этом подкрепление того и другого из этих раздражителей производилось различными количествами пищи; в соответствии с этим величины условных рефлексов на эти раздражители резко отличались. В тех опытах, в которых на протяжении всего опыта применялся повторно только один раздражитель, величины условных рефлексов представляли те же колебания, которые имели место при применении системы из двух раздражителей. Возможность образования рефлекса на время была исключена, так как радражители применялись в системе через различные промежутки времени (3—7 мин.); при пробах иовторного применения только одного раздражителя интервал между отдельными применениями этого раздражителя сохранялся постоянным (4 мин.).

Отчетливое различие в величине рефлекса в зависимости от порядка применения условных раздражителей достигало почти той же степени, какая наблюдалась между реакциями на каждый из применяемых раздражителей как таковой.

У двух из указанных подопытных собак простое чередование двух раздражителей было заменено попарным чередованием; приспособления к этому немного более сложному порядку почти не наступило. У двух других собак мы также не могли установить приспособления к стереотипу: в одном случае его не наступило при простом чередовании двух раздражителей у собаки с частично разрушенной корой больших полушарий головного мозга (собака № 3), а в другом случае не обнаружилось приспособления к более сложному стереотипу (+—++++—+), которым были заменены менее сложные (сильный—слабый—сильный—слабый... или сильный—сильный—слабый—слабый—сильный—сильный...). Очевидно, что способность приспособления к изменениям интенсивности серии раздражителей проявляется только в случае весьма простого ряда раздражителей и только у собак с достаточно работоспособной центральной нервной системой.

SOME CONTRIBUTIONS TO PHYSIOLOGY MADE IN THE AUTHOR'S LABORATORY AS A RESULT OF THE USE OF THE FRÉMONT POUCH

A. C. Ivy

From the Department of Physiology and Pharmacology, Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois

Doctor Frémont was the first to prepare an animal with a pouch of the entire stomach (1). Thus, it is fitting on this occasion to review briefly the observations that have been made in our laboratory by using such a preparation and to report our observations on the effect of gastrectomy on iron and calcium absorption, dedicating this paper to the memory of the great scientist who had sacrified about 25 years to the study of the work of digestive glands.

The results of observations on the Frémont pouch of the entire stomach: A pouch of the entire stomach (2), (3) was made by sectioning through the esophagus just below the diaphragm and through the pyloric sphincter. The cardiac end of the stomach is closed and the pyloric end is opened to the outside through a stab wound, as in the operation for the production of a Pavlov pouch. The end of the duodenum is anastomosed to the esophagus, or the end of the duodenum may be closed and the end of the esophagus sewn to the side of the duodenum. The mortality of the latter operation is not higher than 10% in our hands, when a kidney «L» clamp is placed on the esophagus for traction and to prevent saliva from contaminating the peritoneal cavity. We have recently made such pouches in six-weeks old puppies. A pouch of the entire stomach may also be made so as to preserve the vagi intact. In fact, some of the pouches first made by Dr. Lim and me were so made. Since then Dr. L. Dragstedt has made such pouches (4) and obtained, as might be expected, larger quantities of gastric juice than when the vagi are cut.

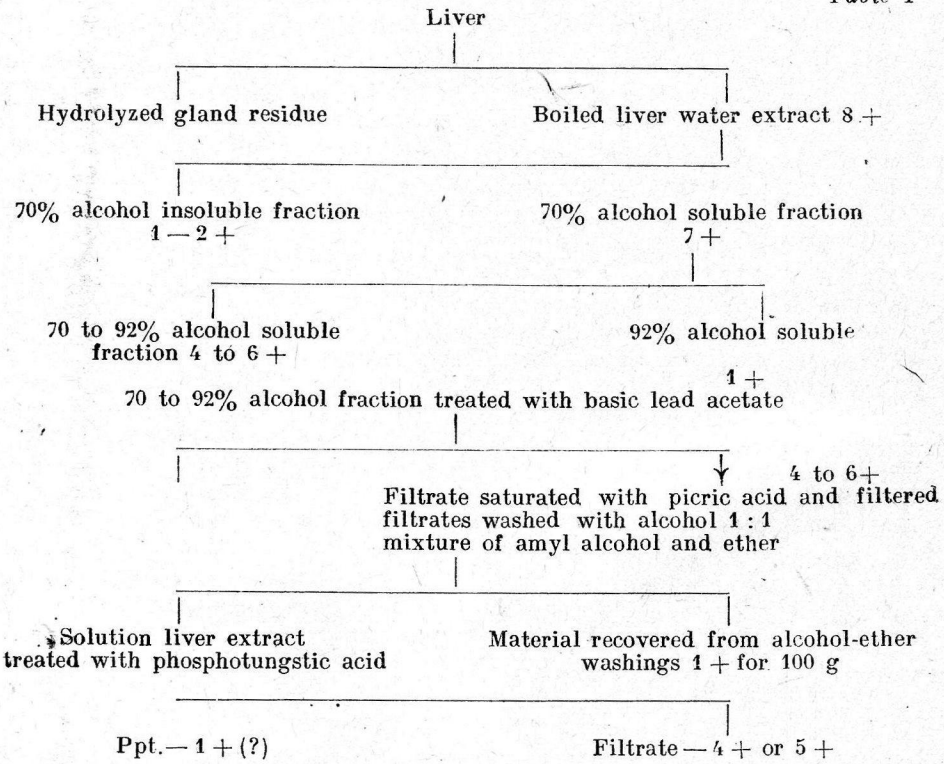
The pouch of the entire stomach with the vagi cut secretes from 100 to 400 c. c. of gastric juice per day. The average amount is about 175 c. c. per day (3).

Even though all branches of the vagi are not sectioned by cutting through the esophagus below the diaphragm, we have never observed a psychic secretion of gastric juice in such a preparation (5). When fed a meal the pouch is not stimulated until an hour or more later, unless predigested food is fed; then it will begin to secrete within one hour (3). It is believed that the secretion obtained from feeding these dogs is due entirely to food acting in the intestine and represents the intestinal phase of gastric secretion (2). Pavlov was the first to observe that the gastric glands could be excited from the intestine (1).

A pouch of the entire stomach with the vagi cut not only makes it possible to study and evaluate the intestinal phase of gastric secretion, but also to study the gastric phase of gastric secretion (2).

Having a pouch of the entire stomach, one may perfuse various food and chemical substances through the pouch and determine their gastric secretagogic value. For example, as Pavlov found, the perfusion of egg-white does not stimulate; but if the egg-white is first digested and then perfused it stimulates. Casein does not stimulate until digested; but the whey of milk stimulates without being digested (5). It is interesting that liver juice (6) has a potent gastric secretagogic effect and that the fraction of liver used in treating pernicious anemia contains about 70% of the secretagogic activity of fresh liver juice. Further, when 25 mg of histamine in 50 c.c. of distilled water is perfused through a pouch of the entire stomach, gastric secretion is stimulated. Thus, the pouch can be standardized with a pure chemical substance from time to time and accurate assays of the secretagogic value of different substances can be made. The chemical nature of gastric secretagogues may be studied by using the pouch to test various fractions. Table 1 shows the results when liver is fractionated.

Table 1



All assays are for 100 g equivalent of liver. The plus sign indicates 25 mg HCl secreted during 2 hours including the half hour period, during which the pouch of the entire stomach (dog) was perfused with the preparation in solution in 50 c.c. of water (From work by E. D. Campbell, M. S. Kim and A. C. Ivy).

Dr. M. S. Kim and I used the Frémont pouch to study how gastric secretagogues act (6). The more significant results were:

a) Secretagogues do not act in the stomach by being absorbed; however they may act in the intestine by being absorbed; b) A preparation of liver, free of histamine, stimulates when injected slowly intravenously, but more of the liver preparation is required to stimulate when given intravenously than when applied directly to the mucosa of the Frémont pouch. For example, 400 mg of the liver preparation had to be given intravenously to stimulate, while 100 mg were active when perfused through the pouch.

Using the Frémont pouch, Lim, Ivy and McCarthy (2) found, that mechanical distension of the stomach with a toy balloon stimulates gastric secretion after a latent period of from 5 to 10 mins. This has been repeatedly confirmed in class room demonstration. We believe Pavlov would have arrived at the same conclusion had he divided the vagi in his dogs, since he made similar observations but assumed that the stimulation was psychic.

As a result of our work with the Frémont pouch preparation we divide gastric secretion into three phases in regard to the point at which the stimuli are acting.

1. The Cephalic Phase, denoting that the stimuli are acting in the region of the head, due (a) to the true «psychic secretion» of Pavlov or conditional reflexes through the cerebrum and (b) to reflexes through the thalamus (Zeliony).

2. The Gastric Phase due (a) to secretagogues in the food or arising as the result of the digestion of food, which are chemical stimuli that either cause the formation of histamine or gastrin or that excite nerve endings in the gastric mucosa and (b) to mechanical distension.

3. The Intestinal Phase due (a) to the production of a hormone or histamine or (b) to the absorption of secretagogues in the food or resulting from the digestion of food.

An iron deficiency anemia occurs in some animals with a Frémont pouch or in gastrectomized animals. While studying the mechanisms of gastric secretion with the Frémont pouch, we observed three animals develop a hypochromic anemia (7). Since some dogs deprived of their stomach required twice the diet to maintain normal dogs, and realizing that the acid of the gastric juice increases the solubility of iron, we injected iron salts (ferric ammonium citrate) parenterally and observed that the anemia was cured (8). All gastrectomized dogs, male or female, do not develop a hypochromic anemia, unless they are placed under some physiological stress.

We have studied the effect of the stress of pregnancy in 9 gastrectomized female dogs during 15 pregnancies (8, and other unpublished work). All developed a hypochromic anemia during pregnancy which was not due to dilution of the blood, since blood volumes were followed before, during and after pregnancy. The administration of iron benefited the anemia. (The administration of the fraction of liver active in pernicious anemia increases the number of red cells but not the amount of hemoglobin (8, 9). Also, when gastrectomized dogs are bled, they do not manufacture hemoglobin at a normal rate. If iron is given in large doses by mouth the rate of hemoglobin manufacture is increased (10). Pernicious anemia or subacute combined degeneration of the spinal cord does not occur (11, 12, 13). We have found that gastrectomized pigs uniformly develop a hypochromic anemia, although given a «normal» quantity of iron in their diet (13 and unpublished work). If given iron subcutaneously, the anemia is benefited. Large doses of iron by mouth appear to be slightly effective. It is of interest that the liver of gastrectomized pigs is devoid of the factor (confirming Bence) active in pernicious anemia, as we (14) have shown for the human patient having pernicious anemia. Yet, we have not observed pernicious anemia or subacute combined degeneration of the spinal cord in our gastrectomized pigs which we have kept from 1 to 2 ½ years.

The gastrectomized monkey (rhesus) manifests a hypochromic anemia for the first 3 to 6 months after which the blood maintains a fairly normal picture unless digestive disturbances occur. Then, iron subcutaneously is of benefit. We have six gastrectomized monkeys from 1 to 2 years postoperatively. None have developed pernicious anemia or spinal cord disturbances (15 and unpublished work).

We have gastrectomized rats either by using a magnesium cannula for making the anastomosis or by the same technique we use on larger animals. Such rats uniformly develop a microcytic, hypochromic anemia which is benefited by iron. By giving large doses of iron subcutaneously, we have observed a macrocytic, hyperchromic anemia in a few cases, simulating pernicious anemia (16). In two cases only a temporary benefit resulted from the administration of liver extract, but an aplastic bone-marrow was found at autopsy. This is a very suggestive observation, and the investigation is being continued.



Figure 1. Photograph of dog No. 7, gasteroctomized as a puppy, taken after the development of definite bony deformities. Note bowing of front legs; hind legs are also bowed, as may be seen by looking at the left hind leg. The dog also walks on his entire foot, rather than on his toes.

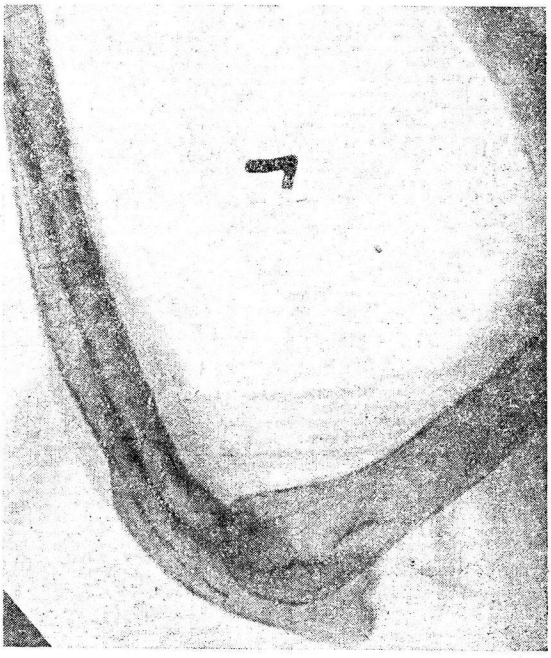


Figure 2. This figure is an X-ray photograph of the fore leg bones of the puppy shown in figure one. To save space the control photograph is not published. The abnormalities are obvious.

The effect of gastrectomy in puppies on calcium absorption. Puppies (twelve) from 6 to 12 weeks old were gastrectomized with the intention of observing the «stress» of growth on the development of red blood cells in the absence of the stomach.

Puppies show no shock as a result of the operation and there has been no immediate mortality as the result of twelve operations.

To our surprise the presence of anemia has not been marked, but two of our dogs have developed fractures of the leg bones, and all show the gait characteristic of calcium deficiency in growing puppies. All showed definite (see fig. 1) bowing of the forelegs and some of the hind legs. (All dogs received cod liver oil and from 0.5 to 1.0 g of dietary calcium daily, and the control puppies were normal in every respect). X-ray pictures showed that the long bones of the gastrectomized puppies had larger transverse diameters, markedly wider medullae, and much thinner cortices than the controls (fig. 2). No evidences of rickets were seen. The serum calcium, phosphorus and phosphatase was found to be normal. When calcium was injected intravenously, the curve of the rate of disappearance from the blood stream was normal. An analysis of the bone of an amputated hind leg showed the Ca : P ratio to be normal at a little more than one year post-operatively; the bone ash was

2% less than the normal control at that late date. A detailed study of calcium balance and bone chemistry is now being made (17).

The foregoing observations caused us to make X-ray pictures of all our adult gastrectomized dogs. The density of their bones were compared with control dogs and found to be somewhat less dense; yet, none of the adult gastrectomized dogs gave developed bony deformities or fractures. Thus, we have evidence that the stomach, probably through its acid secretion, plays an important rôle in the absorption of food, iron and calcium. This rôle is much more manifest when the animal is under physiological stress such as growth in the case of calcium and pregnancy in the case of iron.

Summary

The purpose of this paper is to pay just honor to only one of the many accomplishments of Professor Pavlov. A large volume would be required to include the many contributions resulting from the use of the Pavlov pouch and pancreatic, salivary and biliary fistula methods devised by Professor Pavlov, and used, modified, or supplemented in our own and other laboratories.

REFERENCES

1. Pavlov, The Work of the Digestive Glands, 2nd Ed., London, 1910.—2. Lim, Ivy and McCarthy, Quart. J. Exp. Physiol., *15*, 13, 1925.—3. Ivy, Lim and McCarthy, Quart. J. Exp. Physiol., *15*, 55, 1925.—4. Dragstedt, Am. J. Physiol., *93*, 407, 1930.—5. Farrell, Am. J. Physiol., *81*, 475, 1927; *85*, 672, 1928; 85, 685, 1928.—6. Kim and Ivy, Am. J. Physiol., *105*, 220, 1933.—7. Farrell, Am. J. Physiol., *76*, 189, 1926.—6. Ivy, Morgan and Farrell, Surg., Gyn. and Obst., *53*, 611, 1931.—9. Richter, Ivy and Meyer, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., *31*, 550, 1934.—10. Mullenix, Dragstedt and Bradley, Am. J. Physiol., *105*, 443, 1933.—11. Ivy, Cuthbert and Weil, Am. J. Dig. and Nutr., *1*, (Oct.), 1934.—12. Ivy, Richter, Meyer and Greengard, Am. J. Dig. Dis. and Nutr., *1*, 116, 1934-1935.—13. Maison and Ivy, Proc. Soc. Exp. Med., *31*, 554, 1934.—14. Ivy, Richter and Kim, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., *29*, 1093, 1932.—15. Bussabarger and Ivy, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., *34*, 151, 1936.—16. Jung and Bussabarger, Trans. Am. Gastroenterological Ass., *237*, 1933; Article in press, Am. J. Physiol.—17. Bussabarger, Lederer and Ivy, Am. J. Physiol., *116*, 22, 1936.

НЕКОТОРЫЕ НОВЫЕ ДАННЫЕ ПО ФИЗИОЛОГИИ ПИЩЕВАРЕНИЯ[1]

A. C. Ivy

From the Department of Physiology and Pharmacology, Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois

Frémont был первым исследователем, которому удалась операция полного изолирования желудка с целью изучения секреторной деятельности желудочных желез (1). В сборнике физиологических работ, посвящаемом памяти И. П. Павлова, вполне уместно на мой взгляд дать краткий обзор работ, касающихся влияния гастроэктомии на абсорбцию железа и кальция, так как работы по физиологии пищеварения представляли для И. П. Павлова большой интерес на протяжении более 25 лет его творческой деятельности.

Наиболее существенные данные наблюдений, произведенных над изолированным желудком. Изолирование всего желудка (2, 3) мы производили следующим образом: перерезка пищевода сразу под диафрагмой и разрез, идущий через пилорический сфинктер; разрез кардиальной части желудка зашивается наглухо, а отверстие в пилорической части подшивается к отверстию в брюшной стенке точно так же, как это делается при операции маленького желудочка

[1] См. рис. в оригинальной статье.

по Павлову. Далее следует или анастомоз между концом двенадцатиперстной кишки с пищеводом, или зашивание места перерезки двенадцатиперстной кишки с последующим соединением пищевода с боковой стороной ее. В наших руках смертность от указанной операции не превышала 10% при том условии, что на каудальный конец пищевода накладывался специальный зажим (почечный зажим «L») с целью подтягивания пищевода и препятствования затеканию слюны в полость брюшины. В последнее время мы производили эту операцию на 1½-месячных щенятах с вполне хорошим результатом. Изолирование целого желудка может быть произведено без повреждения блуждающих нервов; таким образом были сделаны первые операции, произведенные доктором Lim и мною; после этого L. Dragstedt (41) производил эту операцию и получал, как этого и следовало ожидать, более значительные количества желудочного сока, чем при том способе операции, когда производится перерезка блуждающих нервов.

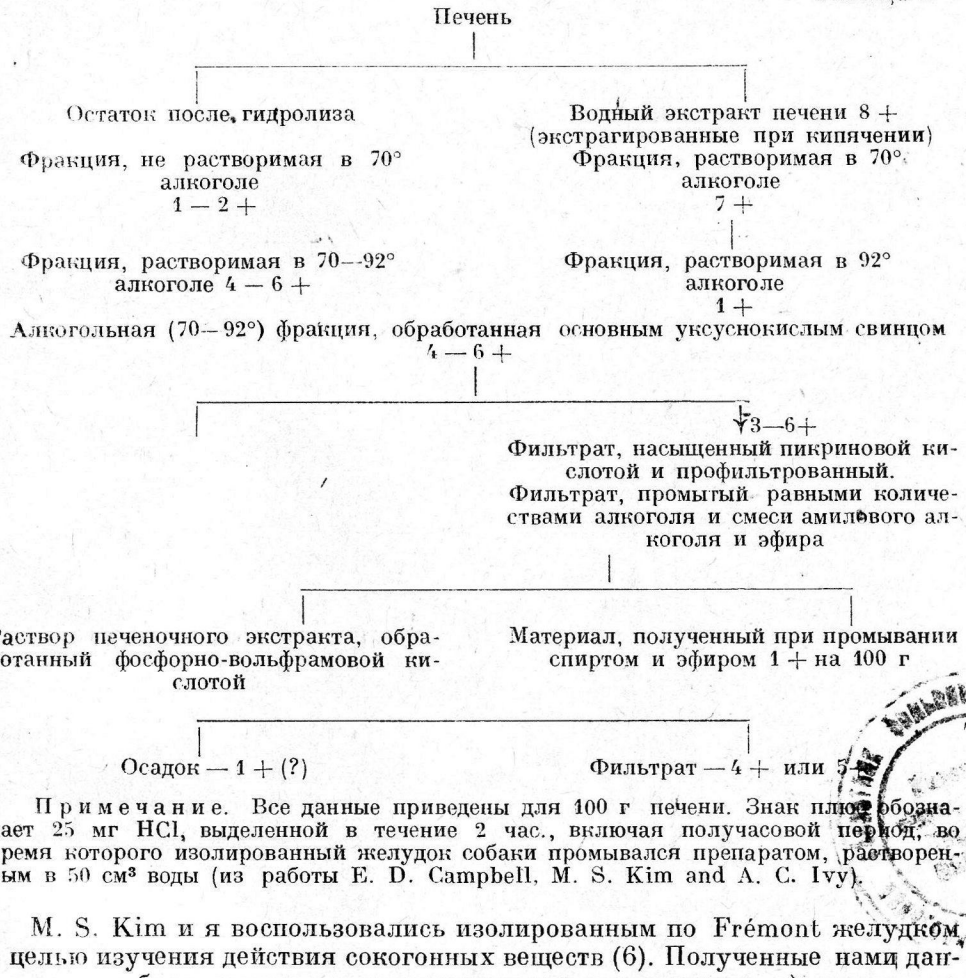
Изолированный желудок с перерезанными блуждающими нервами отделяет в течение суток от 100 до 400 см³ желудочного сока; в среднем эта величина равняется 175 см³ (3).

Хотя при перерезке пищевода непосредственно под диафрагмой пересекаются не все ветви блуждающего нерва, мы никогда не видели у животных, оперированных этим способом, психического отделения желудочного сока (5). После приема пищи изолированный желудок не проявляет секреторной деятельности в течение более часа; если же животному скармливается пища, подвергнутая действию пищеварительных соков, изолированный желудок проявляет секреторную деятельность раньше чем через 1 час после кормления (3). Можно считать, что секреция желудочных желез, наступающая у этих животных, является исключительно результатом действия пищевых масс на кишечник, представляя тем самым пример кишечной фазы секреции желудочных желез (2). И. П. Павлов был первым физиологом, отметившим возможность возбуждения желудочных желез со стороны кишечника (1).

Изолированный желудок с перерезанными блуждающими нервами может служить не только для изучения кишечной фазы секреции желудочных желез, а также и для исследования желудочной фазы секреции (2). На собаке с изолированным желудком можно производить перфузию желудка различными пищевыми, а также и химическими веществами и определять их сокогонное действие. Так, например, как это было обнаружено И. П. Павловым, яичный белок не является при перфузии возбудителем деятельности желудочных желез; однако, если яичный белок сначала подвергается действию пищеварительных соков, а затем производится перфузия изолированного желудка, он оказывает на желудочные железы возбуждающее действие. Равным образом и казеин, не подвергавшийся действию пищеварительных соков, не оказывает влияния на секрецию желудочных желез; однако молочная сыворотка оказывает сокогонное действие без предварительного воздействия пищеварительных соков (5). Весьма большой интерес представляет тот факт, что экстракт печени (6) является сильным сокогонным веществом, а также и то обстоятельство, что тот препарат печени, который применяется при лечении пернициозной анемии, обладает примерно 70% сокогонного действия, присущего свежеприготовленному печеночному экстракту. Если изолированный желудок подвергается промыванию раствором, содержащим 25 мг гистамина в 50 см³ дестиллированной воды, отмечается отчетливое возбуждающее секрецию действие раствора. Таким образом, мы видим, что секреторная деятельность изолированного желудка может подвергаться время от времени стандартизации при помощи чистого химического вещества и что мы имеем возможность сравнивать сокогонное действие различных веществ. Химическая природа различных сокогонных веществ может быть изучаема путем при-

менения отдельных фракций; так, например, в табл. 1 сведены результаты применения различных фракций печеночного экстракта.

Таблица 1



Примечание. Все данные приведены для 100 г печени. Знак плюс обозначает 25 мг HCl, выделенной в течение 2 час., включая получасовой период, во время которого изолированный желудок собаки промывался препаратом, растворенным в 50 см³ воды (из работы E. D. Campbell, M. S. Kim and A. C. Ivy).

M. S. Kim и я воспользовались изолированным по Frémont желудком с целью изучения действия сокогонных веществ (6). Полученные нами данные могут быть сведены к нижеследующим положениям: а) сокогонные вещества оказывают действие не в результате абсорбции в желудке; б) препарат печени, свободный от гистамина, оказывает возбуждающее деятельность желудочных желез действие при внутривенном введении, однако для получения этого эффекта необходимо применение бо́льшего количества печеночного препарата, чем потребно для получения того же эффекта в случае прямого воздействия на слизистую оболочку изолированного желудка; так, например, для получения сокогонного эффекта печеночный препарат должен быть введен внутривенно в количестве 400 мг, в то время как при прямой перфузии желудка 100 мг оказали отчетливое возбуждающее действие.

Lim, Ivy a. Mc Carthy (2) в опытах с изолированным по Frémont желудком установили, что механическое растягивание желудка при помощи маленького баллона оказывает возбуждающее секрецию желудочных желез действие, которое проявляется после скрытого периода, равного 5—10 мин.; это явление наблюдалось неоднократно при лекционных демонстрациях. Мы совершенно уверены, что И. П. Павлов пришел бы к такому же заключению, если бы он производил у подопытных собак перерезку блуждающих нервов; дело в том, что И. П. Павлов столкнулся

с такого рода явлением, но объяснял его как результат психического возбуждения.

На основании тех экспериментальных данных, которые нами были получены в опытах с оперированными по Frémont собаками, мы разделяем всю желудочную секрецию на три фазы в зависимости от той точки, к которой прикладывается действие раздражителей: а) центрально-нервная фаза; этим мы хотим отметить, что этого рода раздражители оказывают свое действие через головной мозг, сюда относятся как чисто «психическая секреция» И. П. Павлова или условнорефлекторная секреция, осуществляемая через кору больших полушарий головного мозга, так и та секреция, которая является результатом рефлекторных влияний, идущих через таламическую область (Зеленый); б) желудочная фаза; она вызывается как сокогонными веществами, содержащимися в самой пище или являющимися продуктом переваривания ее, которые, являясь химическими раздражителями, либо влекут за собой образование гистамина или гастрина, либо же оказывают возбуждающее действие на нервные окончания в слизистой оболочке желудка,—так и механическим растяжением; в) кишечная фаза, являющаяся либо результатом образования гормона или гистамина, либо же результатом абсорбции сокогонных веществ, содержащихся в пище или возникающих в ней при переваривании.

У некоторых собак с изолированным желудком наблюдается гипохромная анемия. На протяжении наших исследований механизма желудочной секреции у собак с изолированным желудком мы столкнулись с тремя случаями гипохромной анемии, развившейся у подопытных животных (7). Так как некоторые оперированные собаки требуют для удержания постоянного веса в два раза большего количества пищи, чем нормальные собаки, а также учитывая, что кислота желудочного сока увеличивает растворимость железа, мы испытали парэнтеральное применение солей железа (ferrum ammonio-citricum) и могли отметить излечение заболевания (8). Гипохромная анемия развивается далеко не у всех оперированных собак того или другого пола; она появляется только в том случае, если к организму животного предъявляются особые физиологические запросы: так, например, на девяти оперированных суках мы имели возможность изучать влияние беременности (15 периодов беременности; ср. 8, а также другие еще не опубликованные работы); у всех этих собак во время беременности развилась гипохромная анемия, которая не являлась результатом разжижения крови, как это можно было видеть из соответственных анализов, произведенных перед, в течение и после периода беременности. Назначением этим собакам препаратов железа удалось устранить анемические явления. [В результате введения той фракции печеночного экстракта, которая оказывает терапевтическое влияние при пернициозной анемии, наступает увеличение количества красных кровяных телец, количество же гемоглобина остается без изменений (8, 9).]. Далее, можно отметить, что у оперированных собак, подвергающихся повторным кровопусканиям, образование гемоглобина происходит медленнее, чем в норме; если в этих условиях per os вводятся большие дозы препаратов железа, наступает ускорение образования гемоглобина (10). Пернициозная анемия или подострая распространенная дегенерация спинного мозга, как правило, не наблюдаются (11, 12, 13). Мы смогли отметить, что у гастроэктомированных свиней, как правило, развивается гипохромная анемия, несмотря на «нормальное» количество железа в пищевом рационе (13 и неопубликованные работы). При подкожном введении железа явления анемии проходят. Большие количества железа, вводимого per os, оказывают, повидимому, слабое положительное действие. Весьма интересным является, далее, тот факт, что в печени гастроэктомированных собак не содержится действующего начала против пернициозной анемии (в согласии

с Bence); и этот факт интересно сопоставить с тем нашим (14) наблюдением, что это действующее начало отсутствует также и у людей, страдающих этой формой анемии. Вместе с тем необходимо отметить, что у подопытных гастроэктомированных свиней, находившихся под нашим наблюдением в течение 1—2½ лет, мы никогда не наблюдали пернициозной анемии или подострой распространенной дегенерации спинного мозга.

У обезьян (резус), подвергающихся гастроэктомии, в течение первых 3—6 мес. после операции развивается гипохромная анемия; в дальнейшем же картина крови представляет почти нормальный вид, если не примешиваются пищеварительные расстройства. Подкожные применения железа оказывают в этом случае благоприятное действие. Под нашим наблюдением находятся в настоящее время шесть гастроэктомированных обезьян, оперированных 1—2 года назад; ни у одного из этих животных не развилась ни пернициозная анемия, ни изменения спинного мозга (15 и неопубликованные работы).

Операцию гастроэктомии мы производили также у крыс, пользуясь при этом или магниевой канюлей с целью наложения анастомоза, или же применяя ту же технику операции, как и у более крупных животных. У оперированных крыс, как правило, развивается микроцитарная гипохромная анемия, на которую препараты железа оказывают благоприятное действие. При подкожном применении больших доз железа мы в нескольких случаях видели развитие макроцитарной гиперхромной анемии, симулирующей пернициозную анемию (16). При применении печеночного экстракта в двух случаях наступило лишь временное улучшение; на вскрытии была обнаружена аплазия костного мозга. Это наблюдение представляет несомненный интерес, и в этом направлении нами предприняты дальнейшие исследования.

Влияние гастроэктомии на абсорбцию кальция у щенят. Десять щенят в возрасте 6—12 недель были подвергнуты операции гастроэктомии с целью проследить, какое влияние оказывает исключение желудка на развитие красных кровяных телец в период тех усиленных запросов, которые наблюдаются при росте.

Наступления послеоперационного шока мы у щенят не наблюдали и случаев смерти сразу же после операции не видели.

К нашему удивлению, мы в этих условиях не могли отметить заметной анемии; однако у двух оперированных собак наступили переломы костей конечностей и у всех собак бросалась в глаза походка, характерная для животных, перенесших в периоде роста недостаточность кальциевого обмена; у всех собак можно было отметить искривление передних ног (рис. 1), а у некоторых даже и задних ног (все собаки получали ежедневно рыбий жир и около 0,5—1,0 г кальция в пище, и контрольные щенки были во всех отношениях вполне нормальными). На рентгеновских снимках выступило совершенно отчетливо, что у гастроэктомированных щенят длинные кости отличались большим поперечным диаметром, значительно более широким каналом и более тонкими стенками, чем у контрольных собак (рис. 2). Рахитических изменений не было видно. Содержание в кровяной сыворотке кальция, фосфора и фосфатов было нормальным. При внутривенном введении кальция ход кривой возврата к нормальному уровню отклонений от нормы не представлял. При анализе кости задней конечности, ампутированной через 1 год после гастроэктомии, было установлено нормальное отношение Ca:P; зольный остаток был по сравнению с контролем на 2% меньше. В настоящее время нами ведутся более детальные исследования кальциевого обмена и химических изменений в костной ткани (17).

Только что изложенные наблюдения побудили нас произвести рентгеновские снимки всех наших подопытных собак, оперированных во

взрослом состоянии. Мы сравнивали плотность костей этих животных с таковою контрольных; было отмечено некоторое уменьшение плотности. Необходимо, однако, отметить, что ни у одной собаки, оперированной во взрослом состоянии, не было обнаружено ни деформации костей, ни переломов. Таким образом, мы получили ряд данных, свидетельствующих о том, что желудок, повидимому, посредством секреции кислоты играет очень большую роль в абсорбции пищи, железа и кальция. Это значение желудка выступает с особой отчетливостью, когда к организму животного предъявляются повышенные физиологические требования, как, например, рост организма для случая с кальцием или беременность для случая с железом.

PAWLOW UND DIE HYPNOSE

Franz Völgyesi

Budapest

> ... «Es ist ja einleuchtend, dass unsere Erziehung, unser Lernen, das verschiedenartige Disziplinieren und unsere vielen Gewohnheiten nichts anderes sind, als lange Reihen bedingter Reflexe»,
>
> (I. P. Pawlow).

S. B r o w n (1843) erkannte deutlich, dass der Fortschritt der Wissenschaft ebenso regelmässig und systematisch sei, wie die Bahnen der Gestirne. Es herrschen hier ebenso genaue und unumstössliche Gesetze, wie in der Optik, in der Astronomie oder in der Chemie. Wenn der vorhergehende technische und allgemeine Wissenskreis gegeben ist, dann bestimmt derselbe unwiderruflich die folgenden Erkenntnisse. Wenn die Frucht einer Entdeckung reif geworden, dann braucht sie die Menschheit bloss zu pflücken; es gehört jedoch ein ganz ausserordentlich grosser Geist dazu, um diese reife Frucht zu erblicken und plücken zu können! Eine solche ganz aussergewöhnliche Persönlichkeit war Pawlow, der die Menschheit mit der Lehre der bedingten Reflexe beschenkte (D-r A. Beznák).

Es war uns, viertausend Köpfe zählenden Teilnehmern des XV. Internationalen Physiologischen Kongresses (Leningrad und Moskau vom 9.—17. August 1935) vergönnt, den 86-jährigen Pawlow als Präsidenten dieses glanzvollen Kongresses zu feiern.

Pawlow wieder war es vergönnt, was im Leben der Genies und der bahnbrechenden Gelehrten zu den seltensten Ereignissen gehört: die wissenschaftliche Anerkennung seines Lebenswerkes zu erleben. Sein Lebenslauf war von 1884 angefangen, über das Jahr 1904 bis 1936 der irdische Siegeszug des Gelehrten, und trotzdem schrumpfen die aussergewöhnlichen Auszeichnungen, die ihm zuteil wurden, neben den tatsächlichen Werten seiner wissenschaftlichen Erfolge zusammen: diesen Auszeichnungen hat, eher Pawlow Glanz verliehen, als diese ihm.

Es wird wohl viel berufenere Gelehrte geben, die die Verdienste Pawlows, mit welchen er eine neue Epoche der gesammten Physiologie und der experimentellen Medizin eröffnete, in den Einzelheiten und in ihrer Gesamtheit besprechen und würdigen werden. Mir sei es gestattet aus diesem gewaltigem Komplex das Problem der Hypnose herauszugreifen, welches—schon infolge der Eigenart des Stoffes—den jenigen weniger zugänglich ist, die sich mit dieser Frage überhaupt nicht, oder bloss theoretisch, und in der Praxis höchstens gelegentlich und in vereinzelten Fällen, beschäftigen konnten.

H. Driesch erkannte, dass die Ursache der heutigen Krise der Psychologie darin liege, dass es sich herausstellte, dass die früher als ausnahmsweise, oder krankhaft erachteten Erscheinungen—sowie die unterbewussten, seelischen Äusserungen, die Bewusstsein-Spaltungen und im allgemeinen die hypnotischen Zustände—in Wirklichkeit normal-physiologische Erscheinungen

jedes normalen und gesunden Menschen darstellen, die von der Geburt bis zum Tode eine Rolle von entscheidender Gültigkeit spielen! Diese Feststellung fanden wir bezüglich der Hypnose weder in den Mitteilungen Pawlows selbst, noch in denen seiner Schule in solchem Masse hervorgehoben. «Bei der Untersuchung der bedingten Reflexe hat sich ganz von selbst die Frage des Hypnotismus und des Schlafes aufgedrängt»—lautet ein Ausspruch Pawlows(2). Jedenfalls liefern die grosse Vorliebe und das überaus grosse Interesse, welches Pawlow während seiner Tierexperimente der Frage der Hypnose entgegenbrachte, den Beweis, dass er selbst seine diesbezüglichen Erkenntnisse für eine Spitzenarbeit seines Lebenswerkes hielt. Diese seine Auffassung teilt der Schreiber gegenwärtiger Zeilen in vollstem Masse.

Wenn Pawlow seinen Satz aufstellt, nach welchem «der Schlaf, die Hypnose und die innere Hemmung ein und derselbe Prozess sind», wenn er die Behauptung macht, dass die auf irgendeinen Punkt der Gehirnrinde ausgeübte monoton-wiederholte, indifferente Reizwirkung früher, oder später zu innerer Hemmung, dann zur Schläfrigkeit und weiter zum Schlaf führt, dann beruft er sich ganz bescheiden darauf: «Was mich betrifft, so sehe und kenne ich in unserer ganzen 25-jährigen Arbeit auch nicht eine einzige Tatsache, welche diesen Schlussfolgerungen widersprechen würde» (3).

Pawlows Anschauungen über die hypnotischen Zustände, ja sein ganzes Wirken rüttelte jedoch vom Beginn an den psychologischen Grundpfeilern der Schulwissenschaft: seine Thesen widersprechen nach dem ersten Schein diametral dem bisher Gelernten. Auch das schon widersprach an sich vom Grund aus der Laboratorium-Mentalität, dass die Pawlow-Schule die Tiere bezüglich ihrer verborgenen physiologischen Reaktionen sozusagen in ganz natürlichem Zustand prüft. Ebenso ganz neuartig war die Methode, mit welcher es gelang, die psychologischen Prozesse durch mit den Sinnen erfassbare objektive Experimente zugänglich zu machen.

Von der Pawlow'schen Lehre unverschuldet und bedauerlicherweise isoliert, habe ich ausser früheren (im Jahre 1912), sowie während des Weltkrieges durchgeführten Menschen- und Tierhypnose-Untersuchungen seit 1919 bis zum heutigen Tage in meiner Privatpraxis mehr als zweiundzwanzigtausend nervöse und andere an organische Leiden klagende Menschen zum Zweck der Heilung systematisch hypnotisiert (sämmtliche Fälle wurden möglichst klinisch untersucht und kartothekmässig aufgearbeitet). Dieses ausserordentlich reichhaltige Menschen-Hypnose-Material führte mich ebenfalls zu zahlreichen, in der Praxis äusserst wichtigen Konklusionen, besonders bezüglich der Heilmöglichkeiten der psycho-organischen, psycho-vegetativen und psycho-hormonalen Wechselwirkungen, Korrelationen, sowie der hypnotischen Einwirkungen, welche gleichfalls im krassen Widerspruch zu jenen Grundthesen stehen, welche wir an den Universitäten lernten und an welche sich die Schulmedizin fast überall auch heute noch krampfhaft klammert. Diesbezüglich konnte auch ich mich in meinen seit 1920 erschienenen Mitteilungen bloss darauf «berufen, dass ich trotz meiner gesetzmässigen, praktischen Erfahrungen in meinem reichlichen Menschen-Hypnose-Material keine einzige ernstzunehmende Ausnahme fand, im Gegenteil: die aufgetauchten scheinbaren Widersprüche und Ausnahmen bestätigen im Endergebnis die von mir aufgestellten Thesen und erscheinen nur zufolge gewisser verborgener Ursachen als widersprechend. Ebenso stand es häufig mit dem Verlauf der Versuche in den Laboratorien Pawlows; zum Beispiel gerade die scheinbar lebhaftesten, aggressivsten und am meisten an ihrer Freiheit hängenden Tiere verfielen im Versuchszimmer am leichtesten in Schlaf. Wie leicht konnte aber eben Pawlow eine Antwort auf diesen scheinbaren Widerspruch erteilen, da im Sinne seiner Konklusion «Selbsterhaltungsreflex hemmenden Charakters» diese paradoxe Erscheinung ihre natürliche Erklärung darin findet, dass die gesteigerte Reizwirkung die kompetenten Hirnrinde-

Analysator-Organe rascher erschöpft und deren hemmende «Selbstschutz»-Tätigkeit naturgemäss leichter irradiiert, weiters ihre Wirkung vom Neopallium die Gehirnleiter entlang nach unten bis zu den Regionen des Mittelhirns generalisiert wird,—in dieser Weise die stets individuell abwechselnden Erscheinungen des stufenweisen und teilweisen (partiellen) Schlafzustandes aufweisend.

Auf meine eigenen hypno-physiologischen und hypno-therapeutischen Thesen kann ich an dieser Stelle nicht ausführlicher eingehen.[1]

Das Wesen dieser Thesen bestand in folgenden:

1. Weder die Suggestion als Nervenreiz, noch die suggestiven Einwirkungen als Prozess, noch aber die hypnotischen Zustände sind Ausnahmserscheinungen, sondern sie spielen insgesamt im Laufe des Lebens eine normal-physiologische Rolle von grosser Wichtigkeit.

2. Die Suggestion ist ein solcher Nervenreiz, welcher—ohne der aktiven Teilnahme der Gehirnleiterzentren (der Stirn-und Schläfenhirnrinde) höchster Ordnung—mit den tiefer liegenden Affektions-Sphären, sowie den vegetativen Lebensfunktionen viel wirksamer und unmittelbarer in Beziehung tritt, als die rationelle Beeinflussung.

3. Die Hypnose ist nicht mit der landläufigen «künstlichen Einschläferung» gleichbedeutend, sondern sie wechselt in ihren Symptomen abhängig von der Methode der Hypnotisation, sowie von den jeweiligen individuellen Eigentümlichkeiten (der Konstitution und des Charakters) des Hypnotiseurs und der hypnotisierten Person.

4. Die physiologische Skala der Hypnose kann sich vom Zustand der einfachen beobachtenden Gedankenzentrierung durch verschiedene Variationen hindurch bis zum Tode ausdehnen. Diese teilweise und stufenweise Ausschaltung (nach Pawlow: der Prozess der inneren Hemmung) kann von den phylogenetisch jüngsten Gehirnzentren (des Stirn- und Schläfenhirns) höchster Ordnung die Gehirnleiter entlang durch die unter der Rinde befindlichen Ganglien hindurch bis zum verlängerten Mark reichen, in welchem Falle sie nach Erreichung der von R. L. Müller «Lebenszentren» benannten Region—irreversibel werden, und ohne jede organische Verletzung der sogenannte «Psychische Tod» eintreten kann. Hiefür gab es im Krieg genügend Beispiele (infolge Erschreckens), und auch die Übergriffe einzelner Laien-Hypnotiseure hatten derartige Fälle aufzuweisen (zum Beispiel jener der Ella Salamon im Jahre 1895 in Ungarn während der Hypnose durch den Brunnemeister Neukomm).

5. Mit Hilfe der Hypnotherapie und der hypno-suggestiven Beeinflussung können nicht nur die sogennante funktionellen Krankheiten beeinflusst, resp. geheilt werden, sondern sozusagen auch die Funktion aller unserer Organe, und mittelbar sogar der Gesundheitzustand der Organe selbst, und zwar in positiver und negativer Beziehung beeinflusst werden.

6. Die Grenze des Grades der hypnosuggestiven Beeinflussung hängt nicht nur vom Wesen der bestehenden Krankheiten und Veränderungen (von der Diagnose) ab, sondern in bedeutendem Masse von den durch die individuellen (wie ich sie benannte: psychopassiven bzw. psychoaktiven) Bedingungen determinierten Verhältnissen der Hypnophilität und der Suggestibilität.

7. Beim Menschen bieten die vasomotorischen Bedingungen, sowie jene der Blutversorgung der Stirn- und Schädelformation wichtige leitende

[1] Ich verweise ausser meinen in ungarischer Sprache erschienenen Werken und fremdsprachigen Mitteilungen auf mein in englischer und spanischer Sprache erschienenes, zusammenfassendes Werk: «A Message to the Neurotic World» (Hutchinson, London, 1935; bzw. «Mensaje al Mundo Nervioso» (Barcelona, Ed. Franklin, 1936).

Ferner auf meine Vorträge anl. des Internationalen. Kongresses für Psychotherapie in Baden-Baden, 1932 und in Bad-Nauheim, 1935, sowie anl. des XV. Internation. Physiologen-Kongresses, 1935.

Gesichtspunkte in der Hinsicht, dass wir bei den begegnenden Individuen in vornhinein feststellen können, in welchem Masse sie psychopassiv bzw. psychoaktiv sind, —und daraus folgernd, ob ihre unmittelbare Reflexbereitschaft und Suggestibilität bzw. die rationelle Beeinflussung für sie die wirkungsvollsten therapischen Möglichkeiten sichert.

8. Wir müssen daher in jedem Fall mit unzähligen individuellen Variationen der Suggestibilität und der Hypnophilität rechnen. Da wir bisher konkrete Kenntnisse entbehren, die die Fachmänner bezüglich der individuellen Möglichkeiten und deren Ursachen in vornhinein hätten orientieren können, führte die Anwendung der Hypnose häufig zu einem Fiasko. Dies war der hauptsächlichste Grund, weshalb die offizielle Wissenschaft den Hypnotismus als ein «launisches und mystisches» Stiefkind betrachtete, (sie schüttete das Kind mit dem Bad aus: wegen den nicht bereinigten physiologischen Gesichtspunkten vernachlässigte sie die in der Hypnose verborgenen mächtigen wissenschaftlichen und therapischen Werte selbst).

9. Da die Suggestion, die suggestive Wirkung, sowie die Hypnose ständige normal-physiologische Ercheinungen sind, wäre es wünschenswert, den Sinn und die Definition dieser Begriffe einheitlich festzusetzen. Für meinen Teil halte ich die Suggestion für einen solchen Nervenreiz (nach der Nomenklatur Pawlows für einen bedingten Reiz), der sich von der den Organismus unmittelbar berührenden (unbedingten) Reiz-Ursache, sowie von den an die neopalliären Zentren (der Stirn- und Schläfenhirnrinde) gerichteten suverän-menschlichen, rationellen (Persuasions-Beeinflussungen) darin unterscheidet, dass die Hirnrinde bei ihrem Zustand teilweiser Ausschaltung (nach Pawlow), teilweiser Hemmung und im Übrigen bei ihrem Wesen teilweisen Schlafes bzw. teilweiser Hypnose (unmittelbar) ohne unterrindliche, logische, kritische und bremsende Wirkungen auf die unter Rinde befindlichen archaischeren Gehirn-Nervenzentren und im Wege dieser auf den ganzen Organismus wirkt.

10. Physiologisch sind Hypnose und Schlaf Zwillingserscheinungen, oder zutreffender: zwischen beiden besteht ein teils gradueller, teils qualitativer Unterschied nur bezüglich Irradiation und Lokalisation der Hemmungen im Gehirn. Die Hypnose ist ein solcher partieller Schlaf, in welchem die Rapport-Erscheinungen (zwischen Hypnotiseur und Hypnotisierten) bestehen, der Schlaf hingegen, ein solcher vertiefter (generalisierter) Hypnose-Zustand, in welchem die Rapport-Erscheinungen eine Ausnahme bildeen, zum Beispiel die Erscheinungen der «Kopf-Uhr» zwischen Mutter und Kind, zwischen dem schlafenden Müller und der leerlaufenden Mühle usw.

11. Aus Obigem ist ersichtlich, dass wer zu schlafen pflegt, der auch künstlich zum Zweck der Heilung hypnotisierbar sei. Bloss die Methode der Hypnotisierung, die Tiefe und die Qualität der Hypnose wechseln je nach den Bedingungen der gegebenen Person, des Zieles usw.

12. Die Mannigfaltigkeit und die physiologischen Möglichkeiten der Hypnosezustände hängen naturgemäss vom Gesundheitzsustand, sowie vom Entwicklungsgrad der Gehirnnervensystems: von der progressiven Zerebration (der stufenweisen Entwicklung der «Gehirnleiter») ab. Bei Tieren niedriger Ordnung kann man bloss mit erschreckenden (Faszinations-Methoden) verhältnismässig einfachere (kataplektische und kataleptische) Erscheinungen produzieren. Bei den Tieren höherer Ordnung sind die psycho-vegetativen Erscheinungen der Hypnose im Sinne der stufenweisen Entwicklung (besonders seit der Ausarbeitung der Pawlowschen Systeme) immer abwechslungsreicher. Beim Menschen können sämmtliche einfacheren, aber gleichzeitig auch sämmtliche suverän-menschlichen Hypnose-Variationen höherer Ordnung ausser durch derartige erschreckende, ermüdende und mit einfacheren bedingten Reflexen operierende einfachere Methoden, durch verbale Suggestion, das heisst durch Beeinflussung bloss mit Worten hervorgerufen werden.

Teilweise Parazelsus und Pater Hell, hauptsächlich aber Messmer und besonders James Braid, Azam, Liebeault waren diejenigen, seit deren Entdeckungen und Arbeiten der mit der Menschheit gleichaltrige (ja sogar noch ältere) Hypnotismus nach unserer Auslegung eine naturwissenschaftliche Grundlage erhielt. Die weiteren Marksteine seiner Entwicklung sind die I. Nancyer Hypnose-Schule (Bernheim, Ligeois, Beaunis), die Pariser Salpetrière (Charcot, Gilles de Tourette) und die II. Nancyer Schule (Coué, Baudouin, Abauzit), die ausser den körperlichen Stigmen die Hetero- und Autosuggestionen als den «Schlüssel», als das hauptsächlichste bewegende Wesen des Hypnotismus bezeichneten. Die allgemeinen bisherigen Erfahrungsbestimmungen: «In der Hypnose ist die Reflexibilität und Suggestibilität gesteigert», oder «Die Hypnose ist ein solcher Zustand, den man mit Hilfe gewisser Reflexe und Suggestionen hervorrufen kann» stellen nur einen in sich zurückkehrenden Kreislauf dar.

Nach denselben Richtlinien, wie die erwähnten Schulen, bzw. mit denselben parallel sammelten die gewöhnlich ausserhalb der offiziellen Kreise stehenden Hypnotiseur-Arzt-Spezialisten, überall zu übereinstimmenden wissenschaftlichen Ergebnissem gelangend, ihr umfangreiches Erfahrungsmaterial (Preyer, Forel, Wetterstrand, A. Moll, Friedländer, Quackenbos, A. Vogt, Laufenauer, Jendrassik, Moravcsik und mehrere andere). Doch auch ihre Erfolge konnten mit der Mentalität der Schulmedizin nicht in Einklang gebracht werden—bis Pawlow.

Sowohl der wissenschaftliche Hypnotismus als die Pawlowsche Lehre der bedingten Reflexe gelangten auf solche Gebiete, auf welche die erschlossenen Ergebnisse über den ursprünglich erhofften hinauswuchsen. Es war das gemeinsame Los beider, dass sie—mit den früheren Grundsätzen in Widerspruch geratend—lange Zeit hindurch ignoriert wurden, und auch heute noch hüllen sich die physiologische und therapischen Fachwerke über sie in Schweigen. Im besten Fall werden sie gezwungenermassen nur ganz kurz erwähnt. Die Entdeckungen der menschlichen Hypnotherapie und der von Pawlow beschriebenen hypnotischen Zustände bei Tieren stimmen jedoch mitenander so sehr überein, dass das Zusammenfassen dieser für die weitere Entwicklung von durchschlagender Kraft sein wird. Aus den Analogien der Pawlowschen Lehre mit meinen erwähnten Thesen will ich bloss einige herausgreifen:

1. Pawlow gebraucht das Wort Suggestion—seine eigene Terminologie für hinreichend haltend—allerdings nur selten. Wenn er jedoch den Unterschied zwischen bedingtem und unbedingtem Reiz darin erblickt, dass letzterer die Oberfläche des Organismus unmittelbar trifft und stets einen unbedingten Reflex auslöst, während der bedingte Reiz im Wege von Klang, Licht usw. mittelbar eine Wirkung ausübt und der Verlauf des darauf erfolgenden bedingten Reflexes schon von der äusseren (störenden oder aneifernden), sowie auch inneren erwägenden (Analysator, usw.) Tätigkeit abhängt, dann ist es offenkundig, dass er mit dieser Bezeichnung des letzteren (des unbedingten Reflexes) das Wesen der Suggestion selbst umschreibt. Dies tritt noch prägnanter zu Tage, wenn wir die suggestive Wirkung als bedingten Reflex dem Verlauf des einfacheren «unbedingter Reiz»—«unbedingter Reflex» gegenüberstellen. Diese letzteren bezeichnet Pawlow und seine Schule als «gewöhnliche», «fixierte», «stete», «permanente», «einfache», «vererbte», «angeborene» «Artreflexe»—die ersteren «bedingten» jedoch als «plastische», «zeitliche», «erworbene», «vorübergehende», «individuelle», «Signal»-«Assoziationsreflexe», bzw. «Schliessungsreflexe». Charakteristisch für ihre Bedeutung und ihr physiologisches Wesen ist der folgende Ausspruch Pawlows: „Es sind ja offenbar alles bedingte Reflexe, was wir bei uns selbst und bei den Tieren mit den verschiedenen Worten Dressur, Disziplin, Erziehung und Gewohnheit bezeichnen" (3).

2. Obwohl nach Pawlow die Rinde als einheitliches, kompliziertes, dynamisches System zu betrachten ist (3), so rufen die isolierten bedingten Reize dennoch isolierte Erregung der angegriffenen (in Anspruch genommenen) Rindenzellen hervor und in weiterer Folge Schläfrigkeit, Schlaf, bzw. Hypnose. Der intensiv-plötzliche, bzw. monoton-andauernde (im übrigen indifferente) Reiz auf gewisse Gebiete der Hirnrinde[1] löst einen Prozess aktiver Hemmung aus und leitet ihn die Gehirnleiter entlang stufenweise nach unten, zu den archaischeren Regionen. Es ist dies eine physiologische Erfahrung, auf welche bereits Meynert hinwies (vasomotorische Verhältnisse des Gehirns) und wovon auch das «Neurobiologische Grundgesetz» Kretschmers handelt[2], dass beim Prozess eines solchen stufenweisen, bzw. partiellen Einschlafens (Hypnose) die physiologische Wirkungsmöglichkeit jedes bedingten Reizes (jeder suggestiven Beeinflussung) in jeder Hinsicht gesteigert bzw. vervielfacht wird.

3. Bei einem physikalischen oder chemischen Experiment kann jede Reaktion innerhalb des Rahmens der menschlichen Kontroll-Möglichkeiten, zumindesten theoretisch, sozusagen mit 100% Sicherheit berechnet und der Verlauf in vornhinein gesichert werden. Wir müssen jedoch einsehen, dass auf physiologischen Gebieten jede einzelne Erscheinung vom Zusammenspiel sehr vieler Bedingungen abhängt. Es geht dies jedoch nicht auf Kosten der absoluten Werte weder des Hypnotismus, noch der Reflexologie, wie sich dies einzelne oberflächliche und aussenstehende Kritiker dieser zwei Richtungen vorstellen.

Wie vielerlei individuelle Faktoren man selbst bei den zu Experimenten verwendeten Hunden, abgesehen von der Konstitution der Tiere selbst, sowie von den Bedingen der experimentierenden Person, in Rechnung stellen muss, das ist in den Mitteilungen Pawlows oft genug betont werden.

Das einen Tier eignet sich besonders zu einer Art der Hemmungs-, Hypnose-, Schlaf- usw. Experimente, das andere, wieder, für andere Versuche.

Diejenigen aber, die gewisse Dissonanzen (unerwartete und spezielle) statt den überall in der Welt der Lebewesen herrschenden individuellen Konstitutions-Unterschieden bloss der «Dressur» zuschreiben wollen, haben nicht Recht. Pawlow, zum Beispiel nannte zu gewissen Hemmungsversuchen (Hypnotisationsexperimenten) besonders geeignete Hundeexemplare einfach «leichthemmbare Hunde» «Hemmtypus», bei welchen «alle Arten der inneren Hemmung leicht ausgearbeitet werden können und in ihrer Wirkung gut anhalten». Weiteres: «So hatten wir beschlossen, an diesen Tieren Versuche anzustellen, die uns gerade über die Beständigkeit, die Widerstandsfähigkeit der Hemmungsprozesse Auskunft bringen sollten» (3). Die individuellen Konstitutionsunterschiede aber sind so verschieden, dass man bei dem einen Tier die «paradoxale» Phase, beim zweiten die «Ausgleichung», beim dritten und vierten die «ultraparadoxale», oder die «narkotische» Phase besser studieren konnte.

4. Die Hypnose erschöpft sich bei weitem nicht in den Symptomen des hypnotischen Schlafzustandes, sondern ihre verschiedenen Erscheinungen entsprechen genau den individuellen, fluktuierenden, doch experimentell lenkbaren Stadien des stufenweise sich vertiefenden, bzw. partiellen hypnotischen (Schlaf-) Zustandes. Diese Fragen vereinigten hauptsächlich jene Experimente endgültig, und mit den Erfahrungen der jeweiligen Menschenhypnose

[1] «Jede mehr oder weniger dauerhafte Reizung, die auf einen bestimmten Punkt der Grosshirnhemisphären fällt, ganz gleich, welche Bedeutung sie für das Leben des Organismus hat und wie stark diese Reizung ist, wenn sie nur nicht von der Reizung anderer Punkte der Hirnrinde begleitet oder wenn sie nicht durch andere Reizungen ersetzt wird, führt früher oder später notgedrungen zum schläfrigen Zustand und Schlaf».

[2] «Wird innerhalb der psychomotorischen Ausdruckssphäre eine Oberinstanz leistungsschwach, so verselbständigt sich die nächste Unterinstanz nach ihren primitiven Eigengesetzen». (L. E Kretschmer, «Med. Psychologie», IV. Aufl., 1930).

übereinstimmend, welche Pawlow mit Wosskressensky und Rozhansky ausführte. Der Unterschied liegt nur darin, dass sich Pawlow und seine Schule mit dem tiefer liegenden Problem nicht befassten, auf welche Weise eigentlich diese stufenweise Ausschaltung der Analysator- (Integrations-) Organe der phylogenetisch, als auch morphologisch hierarchisch übereinander entwikkelten Gehirnleiter vor sich geht. Meine diesbezügliche Theorie ist: «Die vasomotorische Dezerebrationstheorie der Hypnose»(4).

5. Pawlow bewies von seinem ersten klassischen Magenfistel-Experiment angefangen bis zum Ende—im Wege der durch ihn erforschten bedingten Reflexe—nichts anderes, als die auf den ganzen Organismus auswirkende entscheidende Wichtigkeit der bedingten Reflexe (der suggestiven Beeinflussungen).

6—7—8. Auf die Pawlowsche Bestätigung meiner in diesem Punkten enthaltenen Thesen muss ich nunmehr nicht näher eingehen, da beim Vergleich des Materials der modernen Menschenhypnose und der Tierexperimente der Pawlowschen Schule das Ergebnis der diesbezüglichen Konklusions-Mitteilungen sich bloss darin unterscheidet, dass das eine stets das Wort «Suggestion» gebraucht, das andere aber den Ausdruck «bedingter Reiz», bzw. «bedingter Reflex».

Die bei den psychologischen Experimenten am Menschen angewandte Erforschung der «suverän-menschlichen» Organe (des Stirnhirns!) der höheren Gehirnleiterstufen (im Neencephalon und Neopallium) ist bei den Tierexperimenten naturgemäss entweder vollkommen unmöglich, oder aber bloss partiell, bzw. bloss in bezug auf deren elementarere Formen durchführbar. Da aber die Menschenhypnose in erster Linie eben diese Gebiete höchster Ordnung aus ihrer Funktion ausschaltet, bzw. deren Aktivität suspendiert, schafft sie unmittelbar auch aus dem Menschen ein solche geeignetes Medium, das fast unmittelbar allen Vorbedingungen der bedingten Reflexologie entspricht, an welche man bei den Tierexperimenten gewöhnt ist. Wenn dies auch scheinbar und vorübergehend die hypnotische Rückversetzung des Menschen in einen gewissen primitiveren Zustand bedeutet, so kann sowohl der praktische Arzt, als der Kranke diesen «Schönheitsfehler» verzeihen, wenn daraus für die Wissenschaft, und hauptsächlich für den Verlauf des Heilprozesses, ein Vorteil erwächst. Schliesslich hängt jede Bedingung der Sicherstellung unseres Seins (Ernährung, Vermehrung usw.) eng mit den älteren Funktionen niedriger Ordnung unseres Organismus zusammen. Auch unser menschliches Dasein wurzelt in der ur-tierischen Vergangenheit.

10. Nach Pawlows Worten «stellt der Prozess der inneren Hemmung einen partiellen lokalisierten Schlaf dar; der Schlaf—eine ausgedehnte, verallgemeinerte innere Hemmung». Innere Hemmung, Hypnose und Schlaf unterscheiden sich—physiologisch betrachtet—bloss graduell hinsichtlich Irradiation, Generalisation, bzw. Hirnrinde-Lokalisation und Differenzierung.

11—12. Die Gültigkeit dieser meiner Thesen ist auch im Sinne der Lehre der bedingten Reflexe offenkundig, bloss die ältere «sogenannte Hypnose der Tiere» trennt Pawlow als «hemmenden, passiven Schutzreflex» von jenen hypnotischen Erscheinungen höherer Ordnung, die wir am Hunde gut prüfen können und schon Folge-Möglichkeiten eines höheren Grades der Telenkephalisation, der progressiven Zerebration sind. Ob zwar Pawlow selbst betont, dass die Wissenschaft mit Hilfe der durch ihn ausgearbeiteten Methodik eine Antwort auch auf solche Tierhypnose- und Schlaf-Probleme erzwingen können wird, bezüglich welcher wir heute noch zu sehr im Finstern herumtasten!

Was aber die schon teilweise beim Hund (und im allgemeinen bei den Tieren höherer Ordnung), besonders aber beim Menschen wahrnehmbare Macht und Polyvalenz der Hypnose-Erscheinungen durch Worte (Verbalsuggestion) anlangt, so hat Pawlow auch diesbezüglich eine Antwort von entscheidender Gültigleit erteilt:

«... Träume werden durch Reizspuren hervorgebracht, und dazu meistens durch Spuren zeitlich sehr entfernter Reize, wogegen die Suggestion ein zur Zeit seiner Wirkung vorhandener Reiz ist. Weiterhin ist ja die Hypnose eine niedrigere Hemmstufe als der volle Schlaf, und dieser Umstand ist mit ein Grund, die Reizstärke der Suggestion über die der Träume zu erheben. Und schliesslich ist der Suggestionsreiz ein kurzer, allseitig begrenzter, einheitlicher Reiz—daher auch seine Kraft; Träume dagegen bilden meistens eine Verkettung verschiedenartiger, oft einander entgegengesetzter Reizspuren...»

«...Das Wort als solches ist ja naturlich für den Menschen ein ganz ebenso reeller bedingter Reiz wie alle anderen bedingten Reize, die er mit der Tierwelt gemein hat,aber dazu ist das Wort noch ein so bedeutender und viel umfassender Reiz, wie kein anderer, und für Tierwelt gibt es überhaupt keine Reize, die in quantitativer oder qualitativer Hinsicht dem Wort des Menschen auch nur annähernd gleich kommen könnten. Für einen erwachsenen Menschen sind ja Worte durch das ganze frühere Leben mit allen äusseren und inneren Reizen, die in die Grosshirnhemisphären gelangen, in Verbindung gekommen; Worte können alle Reize ohne Ausnahme signalisieren, alle Reize ersetzen, und daher kommt es auch, dass Worte imstande sind, alle Reaktionen des Organismus, die durch Reize verursacht werden können, hervorzurufen...» «...So wäre denn die Suggestion als einfachster und typischer bedingter Reflex zu betrachten. Das Wort des Hypnotiseurs konzentriert, wenn die Hemmung in den Grosshirnhemisphären eine gewisse Höhe erreicht hat, nach der allgemeinen Regel die Erregung in einem bestimmten, eng begrenzten Bezirk und ruft daher natürlich eine tiefe äussere Hemmung in der ganzen übrigen Masse der Hemisphären hervor...»

«....Der weite Umfang und reiche Inhalt des Wortes macht es verständlich, dass die Möglichkeit besteht, bei einem hypnotisierten Menschen durch Suggestion so viele verschiedenartige Tätigkeiten hervorzurufen, die sowohl die Aussen-, als auch die Innenwelt der gegebenen Person betreffen können»(5).

Es ist das höchste Verdienst Pawlows und seiner Mitarbeiter, dass sie den zwischen dem von Pater Kircher im XVII Jarhundert beschriebenen «Experimentum mirabile», den einfachen kataleptischen (laut Preyer: kataplexischen) Erscheinungen der «sogenannten Hypnose der Tiere», und dem Stoff der naturwissenschaftlichen Menschenhypnose gähnenden Abgrund überbrückten.

Naturgemäss ist die Symptomlehre der Menschenhypnose infolge des entwickelteren Wesens des menschlichen Gehirnleiter viel farbiger, abwechslungsreicher und polyvalenter als die Hypnose der Hunde und der anderen Tiere. Die Pawlowsche Methodik lieferte die Grundsteine, auf welchen man in der Zukunft bei Experimenten am Menschen ruhig weiterbauen kann. Das Material Pawlows und seiner Schule bestätigte endgültig die Erkenntnisse der Hypnotiseur-Ärzte bezüglich der therapeutischen Möglichkeiten der Hypnose. Für die Zukunft eröffnen sich durch das Zusammenfassen des Stoffes dieser, von verschiedenen Gesichtspunkten ausgehenden, mit verschiedener Methodik arbeitenden, jedoch zu übereinstimmenden Ergebnissen gelangten, zwei Richtungen ganz neue Wege.

LITERATUR

1. P a w l o w I. P., Anwendung der Ergebnisse unserer Tierexperimente auf die Menschen, 23. Vorlesung.—2. P a w l o w I. P., Die Erforschung der höheren Nerventätigkeit, anl. der Schlussversammlung des Internation. Physiologenkongresses in Groningen (Holland), 1913.—3. P a w l o w I. P., Vorlesungen über die Arbeit der Grosshirnhemisphären, S. 261.—4. V ö l g y e s i F., Die hypnotische Beeinflussung der psychovegetativen Reflexe, vertragen anl. des XV. Internation. Physiologischen Kongresses am 10 August, 1935 in Leningrad und am 15 August in Moskau.—5. P a w l o w I. P., Anwendung der Ergebnisse unserer Tierexperimente auf den Menschen, XXIII. Vorlesung.

И. П. ПАВЛОВ И УЧЕНИЕ О ГИПНОЗЕ

Д-р *Франц Фельгьези*

Будапешт

(Автореферат)

С тех пор как в XVII веке появилось описание замечательных наблюдений патера Кирхера об явлениях каталепсии (по Прейеру—каталлексии) при так называемом «Experimentum mirabile», или «гипнозе животных», в области научного изучения гипноза у животных не было достигнуто существенных успехов до работ И. П. Павлова.

Между некоторыми гипнотическими, «самооборонительными» рефлексами у низших животных и материалами врачей-гипнотизеров о гипнозе у человека оставалась зияющая пропасть до тех пор, когда объективный экспериментальный метод условных рефлексов открыл возможность использования этих рефлексов для выявления сокровенных, неосознанных, субъективных «душевных» переживаний и вегетативных функций животных и человека, сама возможность которых прежде рассматривалась академическими доктринерами как «смешные предрассудки» или «пустая болтовня».

Личный опыт систематического (с 1919 и по сей день) применения гипнотерапии на 22000 больных, страдающих нервными и другими органическими заболеваниями, привел автора к некоторым своеобразным выводам, находящимся в кажущемся противоречии с положениями профессиональной лечебной медицины, и к установлению совершенно новых практических общих принципов. Так же, как и Павлов, автор не нашел в фактических данных жизненной практики явлений, которые противоречили бы этим положениям. Разнообразие явлений внутреннего торможения, сна и гипноза в каждом отдельном случае зависит от индивидуальной или специфической видовой степени развития мозга и его функций («Zerebration») у опытного животного или человека,—иначе говоря, оно всегда соответствует ступени развития, функциональному состоянию иерархически наслаивающихся один на другой органов-анализаторов. В результате торможения и выключения высших, одному человеку свойственных анализаторных аппаратов, загипнотизированный человек находится как бы в том состоянии, в котором в норме пребывают высшие млекопитающие. По этой же причине гипноз у человека по существу своему ярче, разностороннее и разнообразнее, чем гипноз у собаки. Тем не менее основные положения Павлова следует рассматривать как краеугольные камни и для учения о гипнозе у человека. В будущем они помогут столь часто оспариваемым до сего времени положениям учения о гипнозе у человека (и о его терапевтических приложениях) добиться общего научного признания и одержать победу над устаревшими кабинетными догмами.

В доказательство этого автор приводит 12 собственных положений о гипнозе у человека в сопоставлении с положениями школы Павлова; те и другие находятся в полном соответствии. Сопоставление и сочетание этих выводов, имеющих источником два совершенно различные направления и достигнутых совершенно различными методами, ясно указывает дальнейшие пути исследования на будущее.

THE EFFECT OF DEFIBRINATION AND OF PEPTONE INJECTIONS ON THE PRODUCTION OF BLOOD-PLATELETS IN THE LUNGS

W. H. Howell

Johns Hopkins University, Baltimore, U.S.A.

In a paper now in press, Howell and Donahue have given evidence to show that in the adult animal blood-platelets are produced in the lungs from the giant celle (megacaryocytes)[1]. The nature of the evidence is, in brief, as follows. The number of platelets in the blood coming from the lungs (aorta) as determined by the ratio of the number of platelets to the number of red blood corpuscles, is greater than in the blood going to the lungs (pulmonary artery). The method used in counting platelets is described in detail in the paper referred to. One tenth of a c. c. of blood is removed from the artery and vein by means of a calibrated syringe and diluted 400 times with a mixture consisting of a buffered solution of acid and basic alkaline phosphates (Ph=7.3) with the addition of heparin dissolved in 1.5% solution of sodium chloride. The mixture thus prepared is stirred to give a uniform solution, and counts of the erythrocytes and platelets, in the same specimen, are made in a counting chamber. In counts made upon 89 animals (cats) the platelet count in the artery was higher than in the vein in 76.5% of the cases. In 20.3% the count was the same in artery and vein and in 3.2% the count in the vein was higher than in the artery. When the number of platelets in the blood was reduced by previous defibrination or by the injection of peptone or saponin the platelet count in the artery was greater than in the veins in 100% of the cases.

This evidence was corroborated by perfusion experiments in which the lungs and other organs, including the liver, spleen, intestines, kidneys and limbs, were perfused with a platelet preserving mixture, and the ratio of platelets to red blood corpuscles was determined in the effluent at different periods. The results of these experiments showed that in the effluent from the lungs the ratio of platelets to red blood corpuscles increased from about 1 to 20 in the normal blood to 8 to 1 at the end of the perfusion. No such increase was obtained from other organs, and the result was interpreted as meaning that in the lungs there is a source of supply of platelet material. Histological examination of lungs, preserved in Dominici solution and stained with a modified Wright's mixture demonstrated the occurrence of platelets in the blood vessels, the presence of many detached processes of platelet material and of a number of megacaryocytes with cytoplasmic processes consisting of platelet material, as shown by identity of staining of the granules with those of the platelets. Naked nuclei of giant cells such as are described by most writers occur, but im many cases could be shown to have

[1] Note of the Editor, cf. Journal of Exp. Med., v. 65, No 1, pp. 177—203, Febr. 1, 1937.

short processes of platelet material attached to the nucleus at one or more points. The full technique is given in the paper referred to.

The object of the present paper is to describe the effects of defibrination and peptone injections upon the platelets and their production in the lungs.

Effect of defibrination of the blood. The animal was anesthetized with ether or sodium amytal. The femoral artery and vein were canulated. 50 c. c. of blood were withdrawn from the femoral artery into a small bottle of that capacity containing glass beads. The blood was defibrinated by shaking for 4 to 10 min., and was filtered through cheese cloth and injected back into the circulation through the femoral vein. This procedure was repeated four to seven times. After the first bleeding 50 c.c. of 0.9% solution of sodium chloride were injected into the vein and at the end of the experiment 24 c.c. additional. The wound was sewed up and the animal was kept for one to seven days before examination. It was then anesthetized, bled to death and the lungs were injected with the Dominici solution under low pressure through the pulmonary artery or the trachea. Specimens of marrow and spleen were preserved by the same procedure. The findings, so far as the platelet counts are concerned, may be illustrated by brief records of five experiments.

1. March 27, 1935. Cat, anaesthetic ether. Four lots of blood, 50 c. c. each, taken from the carotid artery, defibrinated and injected.

	Erythrocytes	Platelets	Ratio
Blood count before operation	9 390 000	680 000	1 to 13.8
Blood count arter operation	6 440 000	228 000	1 to 28.3
Examination after five days			
Blood count, pulmonary artery	5 360 000	348 000	1 to 15.4
Blood count, aorta	5 710 000	442 000	1 to 12.9

2. May 8, 1935. Cat, anaesthetic ether. Five lots of blood, 50 c. c. each, taken from femoral artery, defibrinated and injected.

	Erythrocytes	Platelets	Ratio
Blood count before operation	8 500 000	362 000	1 to 23.4
Brood count after operation	7 040 000	124 000	1 to 56.7
Examination after one day			
Blood count, aorta	5 580 000	202 000	1 to 27.6
Blood count, pulmonary artery	5 800 000	150 000	1 to 38.6

3. April 13, 1936. Cat, anaesthetic ether. Five lots of blood, 50 c. c. each, taken from femoral artery, defibrinated and reinjected.

	Erythrocytes	Platelets	Ratio
Blood count before operation	10 650 000	166 000	1 to 64.1
Blood count after operation	9 480 000	35 000	1 to 27.1
Examination after four days			
Blood count, carotid artery	8 050 000	185 000	1 to 43.5
Blood count, jugular vein	6 710 000	120 000	1 to 55.9

4. May 18, 1936. Cat, anaesthetic sodium amytal. Six lots of blood, 50 c. c. each, taken from femoral artery, defibrinated and reinjected.

	Erythrocytes	Platelets	Ratio
Blood count before operation	6 590 000	326 000	1 to 20.2
Blood count after operation	6 140 000	80 000	1 to 76.7
Examination after seven days			
Blood count, femoral vein	6 500 000	237 000	1 to 27.4

5. June 19, 1936. Dog, anaesthetic sodium amytal. Six lots of blood, 100 c. c. each, taken from femoral artery, defibrinated and reinjected.

	Erythrocytes	Platelets	Ratio
Blood count before operation	9 180 000	210 000	1 to 43.7
Blood count after operation	6 040 000	40 000	1 to 151
Examination after four days			
Blood count, jugular vein	4 500 000	143 000	1 to 31.4
Blood count, carotid artery	4 830 000	171 000	1 to 28.2

Histological examination. The histological picture was similar in all cases. There was a distinct increase in the number and activity of the giant cells as compared with the lung of the normal animal. With the method used the nucleus stains blue, while the cytoplasm is densely crowded with small granules similar to those in the platelets and staining the same reddish purple colour. In some cases the section was such as to show these processes extending for a considerable distance along the capillaries and following the course of the capillary in its different planes. The activity of platelet production was indicated by the number of giant cells—in the experiment of May 18, for example, as many as 165 megacaryocytes were counted in an area of 1000 mm^2—by the number that showed growing processes, by the large number of platelets scattered along the capillaries and by the quantity of platelet masses found in the capillaries. These latter appear as giant platelets of the size of red or white corpuscles, as much larger masses or as long strings with swellings and constrictions. They were composed entirely of platelet material and were interpreted as being detached processes of the giant cells which eventually break up into platelets. Numbers of so-called naked nuclei of giant cells were found in the sections, sometimes apparently devoid of cytoplasm, but often with small remnants or caps of the platelet material made evident by its characteristic staining attached to one or another point of the elongated or branched nucleus. There were present also many smaller cells with the characteristics of a myeloblast or lymphoblast, having a clear nucleus, conspicuous nucleolus, and a narrow rim of strongly basic cytoplasm. In their paper Howell and Donahue have stated their belief that these cells form the progenitor of the megacaryocyte as they do in the liver and spleen of the embryo and in the marrow during extra-uterine life. What seemed to be transitional forms between this cell and the megacaryocyte could be found in the sections. From a study of these sections the conclusion was drawn that the destruction of platelets caused by defibrination sets up a more active growth in the cytoplasm of the megacaryocytes of the lungs and stimulates the formation of new giant cells.

Effect of peptone injections upon the number of platelets. Pratt first called attention to the fact that when peptone solutions are injected intravenously the blood-platetes in a few minutes show a great reduction in number, but that in an hour or so the number comes back approximately to normal. On account of the rapid restoration to normal conditions, he believed that there was no actual destruction of the platelets, but that they were held back temporarily somewhere in the circulation.

In my experiments cats were used. The peptone was made up in a 0.9% solution of sodium chloride to a concentration of 20%. This was injected intravenously in amounts equal to 0.3% g per kg. of animal weight. Observations were made first in regard to the amount of reduction in number of the platelets and the time necessary for return to an approximately normal

condition. The results varied somewhat with the animal as is shown in the following brief tabular statement.

	Erythrocytes	Platelets	Ratio
I. Blood count, before peptone, femoral vein	8 960 000	482 000	1 to 18.6
Blood count, 10 mins. after peptone, femoral vein	10 000 000	58 000	1 to 172.4
Blood count, 1 hour after peptone, femoral vein	8 060 000	240 000	1 to 33.5
II. Blood count before peptone, femoral vein	5 790 000	386 000	1 to 15
Blood count, 10 mins. after, peptone, femoral vein	8 620 000	54 000	1 to 159.6
Blood count, 2 hours afte peptone, femoral vein	8 180 000	288 000	1 to 28.4
III. Blood count, before peptone, femoral vein	10 100 000	286 000	1 to 35.3
Blood count, 10 mins. after poptone, femoral vein	11 800 000	64 000	1 to 184.3
Blood count, $2^1/_2$ hours after peptone, femoral vein	10 690 000	232 000	1 to 46
Blood count, 5 hours after peptone, pulmonary artery	8 030 000	272 000	1 to 29.5
VI. Blood count, before peptone, pulmonary artery	8 650 000	228 000	1 to 37.9
Blood count, 5 mins. after peptone, pulmonary artery	8 810 000	6 000	1 to 1468.3
Blood count, 3 hours after peptone, pulmonary artery	9 070 000	210 000	1 to 43,1

In order to ascertain whether the abdominal viscera are especially concerned in the reduction of platelets after peptone injections, two experiments were made upon head-thorax preparations, in which the abdominal viscera were excluded from the circulation by previous ligation of the aorta below the diaphragm, and of the vena cava inferior between the diaphragm and liver.

	Erythrocytes	Platelets	Ratio
1. Blood count, before peptone, innominate vein	6 140 000	206 000	1 to 30
Blood count, 10 mins. after peptone, innominate vein	6 870 000	88 000	1 to 78
Blood count, 1 hour after peptone, innominate vein	5 940 000	174 000	1 to 34.1
2. Blood count, before peptone, innominate vein	5 500 000	610 000	1 to 9
Blood count, 10 mins. after peptone, innominate vein	5 600 000	64 000	1 to 87.5
Blood count, 1 hour after peptone, innominate vein	4 520 000	264 000	1 to 17.1
Blood count, 2 hours after peptone, innominate vein	4 060 000	660 000	1 to 6.2

The results, as stated, are not uniform. More experiments should be made under conditions as normal as possible and without the use of a general anaesthetic. But the results as they stand justify two general conclusions. First, that the abdominal viscera play no essential part in the reaction produced by peptone. Second, that the great reduction in number of platelets, following immediately upon the injection of peptone, requires 2 to 3 hours for a return to approximately normal relations, although a large measure of recovery take place within an hour. In regard to the extent of this immediate effect of the peptone injection results obtained from other experiments, in addition to those listed above, indicate that for the dose of peptone given the platelets are reduced in general to from $^1/_4$ to $^1/_9$ of the original numbers. In some

cases the reduction was less, as little as $^1/_2$, while in others the platelets were practically removed from the circulation, a reduction to $^1/_{33}$ or $^1/_{70}$ of the original number.

Explanation of the peptone effect. The immediate effect of the peptone solutions is due to the fact that they cause a loose agglutination of the platelets and the clumps thus formed are held back in the blood capillaries in various parts of the body, especially in the lungs. That the effect of the peptone is to cause an almost immediate agglutination of platelets is indicated by an experiment of this kind. In a cat under luminal anaesthesia the thorax was opened in the midline and the inferior cava exposed. A sample of blood was taken from the cava by means of a small syringe. From this sample smears were made and stained with Wright's mixture. The inferior cava was clamped just below the heart by means of a serrefine and 1 c. c. of a 20% solution of peptone was injected into the femoral vein. The needle of a syringe was then inserted into the cava below the clamp, the latter was removed and a sample was taken of the first blood that flowed through. Smears were made from this sample. The clamp on the cava was replaced and a second sample was taken in the same manner. When the three smears were examined that from the blood taken before the injection of peptone showed no clumping of the platelets, they were distributed singly and more or less uniformly. In the specimen taken after the peptone, especially the second specimen, most of the platelets were agglutinated into small groups of 8 to 40 or more platelets. This indication that the peptone causes clumping of the platelets was confirmed by histological examination of the lungs and other tissues fixed in the Dominici solution a few minutes after intravascular injection of peptone. In these specimens the platelets were found massed in great numbers in the capillaries of the lungs, sometimes nearly uniformly throughout the section, at other times in separated areas. This phenomenon was most apparent in the lung probably because, under the conditions of the experiments, they constituted the first capillary areas to be traversed by the peptonized blood. Evidence was obtained of a similar although less marked effect in the capillaries of the liver and spleen. This capture of the agglutinated platelets in the blood capillaries accounts satisfactorily for the immediate reduction in the number of platelets in circulation.

Explanation of the rapid return to normal. The number of circulating platelets returns approximately to normal after a peptone injection in 2 to 3 hours, and in view of this rapid recovery one might assume, that the agglutinated groups in the capillaries were broken up gradually and the liberated platelets were restored to the circulation. But this simple explanation is not supported by the histological findings. Examination of the lungs 3 to 5 hours after injection of peptone, at a time when the circulating platelets were approximately back to their normal number, revealed that the capillaries were still crowded with platelets much in excess of the number present under normal conditions. Moreover there was distinct evidence in some cases that these platelets were undergoing disintegration or were being phagocytized by macrophages. These facts together with the evidence of increased activity on the part of the megacaryocytes referred to in the next paragraph, lead to the view that the rapid return to normal is due to an accelerated production of new platelets.

Effect of the peptone on the megacaryocytes of the lungs. In the lungs preserved immediately, 5 to 10 minutes after the injection, the striking feature, in addition to the great number of platelets, was the abundance of platelet processes scattered in the capillaries throughout the sections. These processes might be short or long, large masses, or elongated branching arms of platelet material. They were more nume-

rous than under normal conditions and indicated that one effect of the peptone injection was to accelerate the breaking off of platelet material from the giant cells, thus causing an increase in the number of circularing platelets. There was some indication also that this effect of the peptone involved later a disintegration of the nucleus itself. In the lungs from those animals that were kept for 24, 72, and 120 hours after the injection of peptone the most interesting feature in the sections was the appearance of a number of apparently newly formed giant cells. The nucleus in these cells was simple in form, non lobulated, and the cytoplasm, when present, appeared as small caps of platelet material attached to the poles of the nucleus, or as short processes of the same material projecting from the ends or sides of the nucleus. The uncomplicated character of the nucleus and the fact that few of those cells had massive cytoplasmic processes, while the capillaries contained large numbers of platelets, gave the impression that the giant cells in question were young cells in which the process of platelet production was taking place at a rapid rate.

The histological picture in these preparations was distinctly different from that seen after defibrination in lungs examined at the same periods after operation. In these latter the giant cells were usually larger, with a more complicated nucleus and with more extensive cytoplasmic processes. They had the appearance of cells stimulated to greater growth and activity rather than newly formed cells, as was the case with the peptone preparations. It may be added that in the peptone experiments the myeloblastic cells which are believed to give origin to the megacaryocytes were markedly increased in number and variety, and what seemed to be transitional forms between them and the young giant cells could be observed.

Summary

1. Defibrination of the blood and subsequent reinjection brings about a marked reduction in the number of circulating platelets, and stimulates the process of platelet production by the megacaryocytes of the lungs, as shown by the increased size of the cytoplasmic processes and the increased number of platelets and platelet processes found in the capillaries of the lungs.

2. Intravascular injections of peptone solutions, 0.3 g per kg of animal, cause an immediate great reduction in the number of circulating platelets. The number returns to normal within 2 to 3 hours.

3. The disappearance of the platelets is due to their agglutination in the circulation and the retention of the agglutinated groups in the capillaries, especially the lung capillaries, where they undergo phagocytosis and disintegration.

4. The rapid return to normal in the platelet count 2 to 3 hours after injection is attributed to a greatly accelerated production of new platelets by the megacaryocytes of the lungs and the marrow.

5. The results obtained after defibrination and peptone injections are interpreted as furnishing corroborative evidence for the view that in the adult animal the source of most active platelet production is the megacaryocytes of the lungs.

REFERENCES

1. Howell W. H. and Donahue D. D., Journal of Exp. Med., (in press).— 2. Pratt J. H., Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., *49*, 299, 1903.

ВЛИЯНИЕ ДЕФИБРИНИЗАЦИИ И ИНЪЕКЦИЙ ПЕПТОНА НА ОБРАЗОВАНИЕ КРОВЯНЫХ ПЛАСТИНОК В ЛЕГКИХ

W. H. Howell

Johns Hopkins University, Baltimore, U. S. A.

В статье, находящейся в настоящее время в наборе, Howell a. Donahne привели данные относительно того, что у взрослых животных образование кровяных пластинок происходит в легких в результате деятельности гигантских клеток (мегакариоцитов[1]). Это было доказано следующим образом:

Дело в том, что количество кровяных пластинок в крови, оттекающей из легких (аорта), гораздо больше, чем в крови, поступающей в легкие (легочная артерия); это выступает совершенно отчетливо, если как в том, так и в другом случае определяется отношение числа кровяных пластинок к красным кровяным тельцам. Методика подсчета кровяных пластинок, которой мы пользовались, весьма подробно описана в упомянутой выше статье; из артерии или вены при помощи градуированного шприца извлекается 0,1 см³ крови; кровь разводится в 400 раз в смеси, состоящей из забуференного раствора кислых и основных щелочных фосфатов (pH = = 7,3), к которой прибавлен гепарин, растворенный в 1,5% растворе хлористого натрия; приготовленная указанным образом смесь хорошо взбалтывается до тех пор, пока она не станет однородной; затем в одной и той же пробе производится подсчет эритроцитов и пластинок в специальной счетной камере. При подсчетах, произведенных на 89 животных (кошках), число кровяных пластинок в артерии оказалось выше, чем в вене, в 76,5% случаев; в 20,3% случаев количество кровяных пластинок оказалось одинаковым, и в 3,2% случаев число их было в венозной крови выше, чем в артериальной. В тех случаях, когда производилось уменьшение количества кровяных пластинок путем предварительной дефибринизации или путем введения пептона или сапонина, число кровяных пластинок в артериальной крови было во всех без исключения случаях выше, чем в венозной.

Эти данные были нами уточнены при помощи опытов с перфузией различных органов—легких, печени, селезенки, кишок, почек, конечностей; перфузия производилась при помощи смеси, предохраняющей кровяные пластинки от разрушения; затем в различные моменты определялось отношение числа пластинок к числу эритроцитов в вытекающей жидкости. Результаты этой серии опытов показали, что в жидкости, оттекающей из легких, отношение между числом пластинок и числом эритроцитов увеличивается к концу перфузии по сравнению с нормальным отношением, равным от 1:20 до 8:1. Подобного увеличения мы не могли отметить при перфузии других органов, поэтому этот результат был нами истолкован в том смысле, что в легких имеется источник снабжения материалом, из которого образуются кровяные пластинки. Гистологическое исследование легких, подвергнутых обработке в растворе Dominici и окрашенных при помощи измененной смеси Wright, показало наличие пластинок в кровеносных сосудах, наличие большого количества отдельных элементов материала, идущего на образование пластинок, а также большого количества мегакариоцитов с цитоплазматическими отростками, состоящими из упомянутого материала, как об этом можно было судить по одинаковой степени окраски зернышек и кровяных пластинок. Иногда встречаются отделенные ядра гигантских клеток в том виде, как они описываются многими

[1] Примечание редакции: Указанная статья появилась в Journ. of exp. Med., *65*, № 1, 177—203, 1937.

авторами; однако во многих случаях можно было установить, что они имеют короткие отростки, прикрепленные к одной или многим точкам ядра, из материала, идущего на образование кровяных пластинок. Техника исследования подробно изложена в упомянутой выше статье.

В настоящем сообщении мы хотим дать описание того влияния, которое оказывают дефибринизация и инъекции пептона на кровяные пластинки и на их образование в легких.

Влияние дефибринизации на кровь. Животное подвергалось анестезированию при помощи эфира или амитал-натрия; в бедренную артерию и вену вводились канюли. Из бедренной артерии извлекалось 50 см³ крови, которая помещалась в маленькую колбочку, наполненную стеклянными шариками; дефибринирование крови производилось при помощи встряхивания в течение 5—10 мин.; после фильтрации дефибринированная кровь снова вводилась в общий кровоток через бедренную вену. Эту процедуру мы производили повторно от 4 до 7 раз. После первого извлечения крови в вену вводилось 50 см³ 0,9% раствора поваренной соли и к концу опыта добавочно вводилось 25 см³. Рана тщательно зашивалась, и по прошествии 1—7 суток животное подвергалось исследованию. В этом случае животное после предварительной анестезии подвергалось полному обескровливанию и легкие подвергались инъекции раствором Dominici, который вводился под слабым давлением или через легочную артерию, или через трахею; пробы костного мозга и селезенки подвергались такой же обработке. Данные исследования, поскольку дело идет о подсчетах кровяных пластинок, могут быть иллюстрированы краткими протокольными записями, относящимися к пяти опытам.

1. Опыт 27 марта 1935 г. Кошка; эфирный наркоз. Из сонной артерии извлечено 4 порции крови по 50 см³ каждая; после дефибринирования кровь снова введена в общий кровоток

	Эритроциты	Кровяные пластинки	Отношение
Количество в крови до операции	9 390 000	680 000	1 : 13,8
Количество в крови после операции	6 440 000	228 000	2 : 28,3
Данные исследования через 5 дней			
Количество в крови легочной артерии	5 360 000	348 000	1 : 15,4
Количество в крови аорты	5 710 000	442 000	1 : 12,9

2. Опыт 8 мая 1935 г. Кошка; эфирный наркоз. Из бедренной артерии извлечено 5 порций крови по 50 см³ каждая; инъекция после дефибринирования.

	Эритроциты	Кровяные пластинки	Отношение
Количество в крови до операции	8 500 000	362 000	1 : 23,4
Количество в крови после операции	7 040 000	124 000	1 : 56,7
Данные исследования через сутки			
Количество в крови аорты	5 580 600	202 000	1 : 27,6
Количество в крови легочной артерии	5 800 000	150 000	1 : 38,6

3. Опыт 13 апреля 1936 г. Кошка; эфирный наркоз. 5 порций крови по 50 см³ каждая извлечены из бедреной артерии; после дефибринирования вновь инъицированы.

	Эритроциты	Кровяные пластинки	Отношение
Количество в крови до операции	10 650 000	166 000	1 : 64
Количество в крови после операции	9 480 000	35 000	1 : 27
Данные исследования через 4 дня			
Количество в крови сонной артерии	8 050 000	185 000	1 : 43,5
Количество в крови яремной вены	6 710 000	120 000	1 : 55,9

4. Опыт 18 мая 1936 г. Кошка; амиталовый наркоз. 6 порций крови по 50 см³ каждая извлечены из бедренной артерии и после дефибринирования снова введены.

	Эритроциты	Кровяные пластинки	Отношение
Количество в крови до операции	6 590 000	326 000	1 : 20,7
Количество в крови после операции	6 140 000	80 000	1 : 76,7
Данные исследования через 7 дней			
Количество в крови бедренной вены	6 500 000	237 000	1 : 27,4

5. Опыт 19 июня 1936 г. Собака; амиталовый наркоз. 6 порций крови по 100 см³ каждая извлечены из бедренной артерии и после дефибринирования снова введены.

	Эритроциты	Кровяные пластинки	Отношение
Количество в крови до операции	9 180 000	210 000	1:43,7
Количество в крови после операции	6 040 000	40 000	1:151
Данные исследования через 4 дня			
Количество в крови яремной вены	4 500 000	143 000	1:31,4
Количество в крови сонной артерии	4 830 000	171 000	1:28,2

Данные гистологического исследования. Гистологическая картина отличалась во всех случаях большим сходством. Можно было отметить вполне отчетливое увеличение числа и усиление деятельности гигантских клеток по сравнению с той картиной, которая имеет место у нормальных животных. При примененном нами методе обработки ядра окрашиваются в синий цвет, в то время как протоплазма оказывается усеянной маленькими зернышками, имеющими большое сходство с той зернистостью, которая характерна для кровяных пластинок, и окрашивающимися в одинаковый с последней пурпурнокрасный цвет. В некоторых случаях разрез проходил таким образом, что можно было видеть распространение отростков на значительном протяжении по длине капилляров и прохождение их внутри капилляров в различных плоскостях. На большую активность образования кровяных пластинок указывало количество гигантских клеток; так, например, в опыте от 18 мая на поверхности, равной 100 мм², насчитывалось 165 мегакариоцитов, большое количество клеток, находящихся в процессе роста, большое число кровяных пластинок вдоль капилляров и большие количества собранных в массы кровяных пластинок внутри капилляров. Эти последние скопления вырисовывались или в виде гигантских кровяных пластинок, величина которых достигала размера красных или белых телец, или в виде гораздо большего размера масс, или, наконец, в виде ленточек, представляющих отдельные расширения и сужения. Эти скопления состояли исключительно из веществ, идущих на образование пластинок, и мы рассматривали их как отделившиеся отростки гигантских клеток, которые распадаются на кровяные пластинки. На срезах отмечалось известное количество так называемых свободных ядер гигантских клеток; в некоторых случаях ядра были свободны от цитоплазмы; нередко, однако, они сохраняли остатки материала, идущего на образование кровяных пластинок, прикрепленного то к одной, то к другой точке удлиненного или разветвляющегося ядра и обнаруживающегося по характерной окраске. Встречались также многочисленные клетки меньших размеров, имевшие черты сходства с миэлобластами или лимфобластами, обладавшие прозрачным ядром, отчетливо видимым ядрышком и узкой полоской сильно основной цитоплазмы. В упомянутой статье Howell a. Donahue высказали убеждение в том, что этого рода клетки являются родоначальниками мегакариоцитов, как это имеет место в печени и селезенке эмбрионов и в костном

мозгу во время внеутробной жизни. На некоторых срезах можно было видеть переходные формы от этих клеток к мегакариоцитам. На основании данных гистологического исследования было сделано заключение, что разрушение кровяных пластинок, вызываемое дефибринированием, вызывает более активный рост цитоплазмы мегакариоцитов в легких и стимулирует процесс образования новых гигантских клеток.

Влияние инъекции пептона на число кровяных пластинок. Впервые Pratt обратил внимание на то явление, что внутривенное введение растворов пептона вызывает наступающую через несколько минут редукцию числа кровяных пластинок и что по прошествии около 1 часа количество их снова возвращается почти к нормальному уровню. На основании отмеченного быстрого возврата к исходному положению Pratt пришел к выводу, что фактического разрушения кровяных пластинок не происходит, а что они лишь временно задерживаются в каком-то отделе циркулярного аппарата.

Мои исследования были произведены на кошках. Пептон применялся в виде 20% раствора, приготовленного на 0,9% растворе хлористого натрия; приготовленный таким образом раствор вводился внутривенно в количестве, равном 0,3 г на килограмм веса тела животного. Исследование должно было в первую очередь выяснить размер наступающей редукции количества кровяных пластинок и время, потребное для возврата к более или менее нормальным отношениям. Результаты опытов представляли у различных подопытных животных известные колебания; это можно видеть из нижеследующей сводной таблице.

	Эритроциты	Кровяные пластинки	Отношение
1. Количество перед введением пептона; бедренная вена	8 960 000	482 000	1:18,6
Количество через 10 мин. после введения; бедренная вена	10 000 000	58 000	1:172,4
Количество через 60 мин. после введения; бедренная вена	8 060 000	240 000	1:35,5
2. Количество до введения пептона; бедренная вена	5 790 000	386 000	1:15
Количество через 10 мин. после введения; бедренная вена	8 620 000	54 000	1:159,6
Количество через 120 мин. после введения; бедренная вена	8 180 000	288 000	1:28,4
3. Количество перед введением пептона; бедренная вена	10 100 000	286 000	1:35,3
Количество через 10 мин. после введения; бедренная вена	11 800 000	64 000	1:184,3
Количество через 150 мин. после введения; бедренная вена	10 690 000	232 000	1:46
Количество через 300 мин. после введения; легочная артерия	8 030 000	272 000	1:29,5
4. Количество до введения пептона; легочная артерия	8 650 000	228 000	1:37,9
Количество через 5 мин. после введения; легочная артерия	8 810 000	6 000	1:1468,3
Количество через 180 мин. после введения; легочная артерия	9 070 000	210 000	1 43,1

С целью убедиться, не принадлежит ли брюшным органам специальное значение в отношении редукции числа кровяных пластинок под влиянием введения пептона, нами были поставлены два опыта на специальных препаратах, в которых органы брюшной полости были исключены из общего круга кровообращения путем предварительной перевязки брюшной аорты непосредственно под диафрагмой и перевязки нижней полой вены между диафрагмой и печенью.

Кровь из безымянной вены	Эритроциты	Кровяные пластинки	Отношение
1. Количество до введения пептона	6 140 000	206 000	1:30
Через 10 мин. после введения	6 870 000	88 000	1:78
Через 60 мин. после введения	5 940 000	174 000	1:34,1
2. Количество до введения пептона	5 550 000	610 000	1:9
Через 10 мин. после введения	5 600 000	64 000	1:87,1
Через 60 мин. после введения	4 520 000	264 000	1:17,5
Через 120 мин. после введения	4 060 000	660 000	1:6,2

Как видно из приведенных таблиц, результаты опытов не могут считаться вполне однозначными. Необходимо значительно большее количество опытов при, насколько возможно, нормальных условиях и без применения анестезирующих веществ общего действия. Однако данные исследований в том виде, как мы их имеем перед собой, позволяют сделать два заключения: во-первых, можно сказать, что брюшные органы не играют существенной роли в осуществлении того влияния, которое оказывает пептон; во-вторых, то весьма значительное уменьшение количества кровяных пластинок, которое наступает непосредственно после введения пептона, держится известное время: требуется от 2 до 3 час. для того, чтобы число кровяных пластинок вернулось к близкому к нормальному уровню. Надо, однако, отметить, что на протяжении первого часа наступает значительное восстановление нормальных отношений. Что касается степени непосредственного действия введения пептона, то данные большого ряда опытов, кроме тех, которые приведены в настоящей статье, показали, что в результате введения пептона в указанном количестве число кровяных пластинок уменьшается до $^1/_4$—$^1/_9$ исходной величины. В некоторых случаях степень редукции кровяных пластинок была меньшей, например, на половину исходной величины; в других случаях кровяные пластинки практически были совершенно удалены из циркуляции—редукция количества кровяных пластинок достигла $^1/_{38}$—$^1/_{70}$ исходной величины.

Объяснение влияния пептона. Непосредственный эффект введения растворов пептона объясняется тем, что это вещество вызывает рыхлую агглютинацию кровяных пластинок; образующиеся таким образом конгломераты задерживаются в капиллярах в различных частях тела и особенно в капиллярах легких. Тот факт, что пептон, действительно, вызывает почти мгновенно наступающую агглютинацию кровяных пластинок, отчетливо выступает в следующей форме опыта, который был нами проделан. У кошки была вскрыта по средней линии грудная полость при анестезии люминалом; нижняя полая вена была обнажена; из нее при помощи маленького шприца была взята проба крови; далее, были изготовлены мазки, которые были окрашены смесью Wright; затем нижняя полая вена была пережата зажимом в непосредственной близости к сердцу, а в бедренную вену был введен 1 см³ 20% раствора пептона. Далее, в нижнюю полую вену ниже места наложения зажима была введена игла от шприца, зажим был удален и была взята проба первых порций крови, начавшей протекать по нижней полой вене. Из этой пробы также были изготовлены мазки. Затем на нижнюю полую вену снова был наложен зажим и таким же образом была взята вторая проба крови. При исследовании мазков, изготовленных из трех проб крови, можно было отметить, что в пробе крови, взятой до введения раствора пептона, склеивание кровяных пластинок не имело места; они были более или менее равномерно распределены по всему мазку. В пробах крови, взятых после введения раствора пептона, и особенно в третьей по счету пробе громадное большинство кровяных пластинок представлялось агглютинированными в маленькие группы, состоявшие из 8—10 пластинок. Полученные таким образом данные относительно того, что пептон вызывает агглютинацию кровяных пласти-

нок, нашли полное подтверждение при гистологическом исследовании легких, а также и других органов и тканей, которые были извлечены через несколько минут после внутривенного введения раствора пептона и зафиксированы в растворе Dominici. На этих гистологических препаратах можно было отметить большие скопления кровяных пластинок в капиллярах легких; в некоторых случаях такого рода скопления были равномерно распределены по всему срезу, в других случаях они отмечались на отдельных участках. Это явление выступало с наибольшей отчетливостью на препаратах легочной ткани; причина этого явления заключается, повидимому, в том, что при указанных условиях опыта именно в легких были те первые капиллярные сети, в которые поступала подвергшаяся воздействию пептона кровь. Однако это же явление могло быть отмечено, хотя и не в столь резкой форме, также и на препаратах печени и селезенки. Описанное застревание агглютинированных кровяных пластинок в капиллярах может служить вполне удовлетворительным объяснением той редукции числа кровяных пластинок в циркулирующей крови, которая имеет место непосредственно после введения раствора пептона.

Объяснение быстрого возврата к норме. Количество кровяных пластинок, содержащихся в циркулирующей крови, возвращается к нормальной величине приблизительно через 2—3 часа после введения раствора пептона; на основании столь быстрого возврата к норме можно было предположить, что агглютинированные в капиллярах группы кровяных пластинок постепенно распадаются и что кровяные пластинки снова возвращаются в общий кровоток. Однако это столь простое объяснение не нашло себе подтверждения со стороны данных гистологического исследования. Исследование кусочков легких, взятых через 3—5 час. после инъекции раствора пептона, показало, что в то время когда в циркулирующей крови количество кровяных пластинок достигает почти нормального уровня, легочные капилляры оказываются все еще заполненными кровяными пластинками, количество которых намного превышает норму. Кроме того, в некоторых случаях можно было отметить, что находящиеся в легочных капиллярах кровяные пластинки подвергаются распаду или же фагоцитозу со стороны макрофагов. Эти данные, а также указания на повышенную деятельность мегакариоцитов, о которой речь будет итти в следующем абзаце, заставили нас склониться к мнению, что быстрый возврат количества кровяных пластинок к норме обусловливается ускоренным образованием новых кровяных пластинок.

Влияние пептона на мегакариоциты в легких. В восьми препаратах легких, взятых непосредственно (т. е. через 5—10 мин.) после инъекции раствора пептона, кроме указанного большого числа кровяных пластинок, особенно бросалось в глаза изобилие того материала, который идет на образование кровяных пластинок и который оказывался скопившимся в капиллярах на всем протяжении среза. Эти элементы были то большей, то меньшей длины или же представлялись в виде разветвлений или глыбок. Они имелись в значительно большем количестве, чем это наблюдается при нормальных условиях; это указывало на то, что один из эффектов введения пептона заключается в отделении от гигантских клеток того материала, который идет на образование кровяных пластинок, в результате чего наступает увеличение содержания их в циркулирующей крови. Далее имелось также известное указание на то, что влияние пептона сказывается в распаде самих ядер, наступающем немного позднее. В препаратах легких, взятых от животных через 24, 72 и 120 час. после инъекции раствора пептона, можно было отметить одно чрезвычайно интересное явление, а именно появление некоторого количества вновь сформированных гигантских клеток. Ядра этих клеток имели простую форму, они не были дольчатыми; в тех случаях, когда цитоплазма имелась,

она представлялась в виде материала, идущего на образование кровяных пластинок, и образовывала маленькие скопления на концах ядра или же представляла собой короткие отростки, отходившие от концов или от боковых сторон ядра. Простая форма ядра и то обстоятельство, что только немногие из упомянутых клеток имели более или менее значительные цитоплазматические отростки, в то время как в капиллярах содержалось весьма значительное количество кровяных пластинок, создавали впечатление, что разбираемые гигантские клетки были действительно молодыми образованиями, в которых процесс образования кровяных пластинок протекал с большой быстротой.

Гистологическая картина разбираемых препаратов в значительной мере отличалась от той картины, которая наблюдалась при исследовании легких, взятых для исследования через одинаковые сроки после предварительного введения дефибринированной крови. В последнем случае гигантские клетки имели обычно более значительный размер, ядра этих клеток отличались значительной сложностью формы и цитоплазматические отростки были более значительными. Эти гигантские клетки имели вид клеток, являющих усиленный рост и усиленную деятельность, а не вид клеток, заново сформированных, как это имело место в случае исследования препаратов, полученных после введения растворов пептона. Ко всему изложенному можно еще добавить, что в опытах с введением раствора пептона миэлобласты, которые, как принято считать, дают начало мегакариоцитам, встречались в значительно увеличенном количестве и отличались разнообразием форм, а также и то, что в препаратах можно было видеть такие формы клеток, которые можно было считать переходными формами между миэлобластами и мегакариоцитами, и большое количество молодых гигантских клеток.

Резюме

1. В результате дефибринирования крови и последующего введения ее в общий кровоток наступает значительное уменьшение количества кровяных пластинок в циркулирующей крови; это вмешательство вызывает усиление процесса образования кровяных пластинок, происходящее в легких при участии мегакариоцитов; это видно из того, что в капиллярах легких отмечается увеличение количества кровяных пластинок и что цитоплазматические отростки представляются увеличенными в своих размерах.

2. Внутривенное введение раствора пептона (0,3 г на 1 кг веса тела животного) вызывает очень быстро наступающее уменьшение количества кровяных пластинок в циркулирующей крови; возврат к норме происходит по прошествии 2—3 час.

3. Исчезновение кровяных пластинок из циркулирующей крови является результатом агглютинации их и задержки агглютинированных масс в капиллярах, особенно в капиллярах легких, где они подвергаются распаду и фагоцитозу.

4. Быстрый возврат количества кровяных пластинок в циркулирующей крови к нормальному уровню, наступающий через 2—3 часа после инъекции пептона, является результатом резкого ускорения процесса образования новых кровяных пластинок, в котором принимают участие мегакариоциты легких и костный мозг.

5. Данные исследований, произведенных после введения дефибринированной крови и введения раствора пептона, позволяют высказать достаточно обоснованное мнение, а именно, что у взрослого животного мегакариоциты легких являются наиболее деятельным источником образования кровяных пластинок.

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Adrian E. D. (Cambridge). The spread of activity in the cerebral cortex . 3
Abderhalden E. (Halle). Untersuchung von Bastarden mittels der Abwehrproteinase Reaktion 11
Алексинцева Э. С. и Фольборт Г. В. (Харьков). Количественные изменения азота в слюне околоушной железы при длительной секреции и после нее 15
Альперн Д. Е. (Харьков). Гуморальные факторы вегетативно-нервной регуляции 25
Асратян С. Н. (Ленинград). О действии тетраметиламмония на химические рецепторы каротидных синусов 33
Асратян Э. (Ленинград). Некоторые наблюдения над собаками, лишенными коры большого мозга 36
Barcroft I., Barron D. H., Kramer K. and Millikan G. A. (Cambridge). Factors which influence the oxygen supply of the brain at birth 43
Bergami C. (Milano). La liberazione di sostanze biologicamente attive dalla superficia di taglio di nervi durante l'eccitamento fisiologico o provocato 56
Беритов И. (Тбилиси). Нейропиль спинного мозга и его физиологическое значение 63
Brücke E. Th. u. Zwiauer A. (Insbruck). Über den Blutstrom in den Capillaren der ruhenden und tätigen Speicheldrüse 78
Winterstein H. (Istanbul). Über den Einfluss des Luftdrucks auf Registrierapparate. 93
Henderson V. (New Haven). Respiration and asphyxia of the newborn. 99
Гефтер Ю. М. и Сильд И. Я. (Ленинград). Влияние мышечной работы на содержание глютатиона в крови 111
Dale H. H. (London). Acetylcholine as a transmitter of the effects of nerve impulses 116
Demoor I. (Bruxelles). Le réglage humoral (Médiateurs et substances d'orientation) 126
Euler U. S. and Liljestrand G. (Stockholm). The effects of cyanides on respiration 141
Завадовский Б. М. и Несмеянова-Завадовская Е. Г. (Москва). Антагонистическое влияние андростерона на гипертиреоидную линьку у кур 152
Иванов-Смоленский А. Г. (Москва). Об особом виде растормаживания в головном мозгу 162
Jordan H. I. Die Eigenschaften glatter Tonusmuskeln, verglichen mit den Eigenschaften von unvulkanisiertem, plastiziertem Kautschuk 171
Cannon W. (Boston). The explanation of two mysteries and its possible significance 182
Cathcart E. P. (Glasgow). The significance of appetite 194
Kato G. (Tokyo). On the action of narcotics upon the nerve 201
Кочнева Н. П., Крыжановская Л. И., Лондон Е. С. и Ривош Ф. И. (Ленинград). Влияние внутривенного введения аскорбиновой кислоты на адреналиногенную функцию надпочечников и на их роль в межуточном обмене глютатиона и витамина С 212
Коштоянц Х. С. (Москва). Трофическое влияние нервной системы в онтогенезе животных 221
Купалов П. С. (Ленинград). Внешняя среда и деятельность коры больших полушарий 228
Lim R. (Peiping). The Myelencephalic sympathetic centre and its Relation to the hypotalamic sympathetic centre 235
Levene P. A. and Compton I. A new method for the preparation of Furanose derivatives of Pentosee Monoacetone-I-Arabinofuranoside . 238

Loewi O. Über den Mechanismus der Stoffwechelwirkung des H. V. L. . 241
Орбели Л. А. и Тонких А. В. (Ленинград). Роль симпатической нервной системы в повышении температуры тела у животных при тепловом уколе 249
Палладин А. В. и Рашба Е. Я. (Киев). Креатин головного мозга при эмбриональном развитии позвоночных животных 265
Parnas I. K. (Lwow). Über den Mechanismus der Muskelglykogenolyse. 277
Петрова М. К. (Ленинград). Взгляд акад. И. П. Павлова на механизм происхождения взрывчатости и ультрапарадоксальной фазы на основе последних фактических данных 294
Piéron H. (Paris). La méthode des réactions conditionnées pour l'étude des problèmes de la mémoire 302
Подкопаев Н. А. (Ленинград). К характеристике высшей нервной деятельности собаки в старческом возрасте 308
Пророков И. Р. (Ленинград). Об «изнашиваемости» нервных клеток . . 334
Розенталь И. С. (Ленинград). Условный двигательный пищевой рефлекс у собак или без двигательного или без кожного анализатора 345
Савич В. В. (Ленинград). О действии камфоры 352
Satake Y. and Kojima T. (Tohoku). A study on the gastro-intestinal changes occurring after double suprarenalectomy 360
Тонких А. В. (Ленинград). Роль автономной нервной системы в явлениях так называемого животного гипноза 367
Тур Ф. Е. (Ленинград). Влияние добавочного отягощения на кривую мышечного утомления 372
Ухтомский А. (Ленинград). Об условно-отраженном действии 379
Foà C. (Milano). Contributi dei miei collaboratori al'opera di I. P. Pawlow sulla secrezione gastrica 386
Hill A. V. (London). Electric excitation of nerve 399
Chauchard A. et B. (Paris). Recherches sur les variations de l'excitabilité de l'écorce cérébrale 404
Штерн Л. С. (Москва). Роль гемато-энцефалического барьера и изменения состава и свойств спинномозговой жидкости при шоке и при травмах 413
Gantt W. Horsley (Baltimore). Adaptation to a conditioned reflex pattern. 423
Ivy A. C. (Chicago). Some contributions to physiology made in the author's laboratory as a result of the use of the Frémont Pouch . . . 439
Völgyesi Franz (Budapest). Pawlow und die Hypnose 449
Howell W. H. (Baltimore). The effect of defibrination and of peptone injections on the production of blood-platelets in the lungs 458

БИБЛИОТЕКА

Отв. редакторы: **Л. А. Орбели, И. П. Разенков, А. Д. Сперанский, А. А. Ухтомский, Л. Н. Федоров**

Сдано в производство 8/IX 1937 г. Техн. редактор И. Кузьмин
Подписано к печати 20/II 1938 г. Выпускающий П. Маркелов

Заказ 1499. Биомедгиз № 104. Формат 70×105/16. Тираж 1900.
Уполн. Главлита Б—39614. Печ. л. 29,5+вклейка. 46 авт. л. В 1 п. л. 62 500 зн.

16-я типография треста «Полиграфкнига», Москва, Трехпрудный пер., 9.

ЗАМЕЧЕННАЯ ОПЕЧАТКА

в № 1—2 Физиологического журнала 1938 г.

Стр.	*Строка*	*Напечатано*	*Следует*
380	2-я снизу	некоторых Европы	некоторых стран Европы

Цена 8 руб.

НАРКОМЗДРАВ СССР

ОБЪЯВЛЯЕТСЯ КОНКУРС

НА УЧЕБНИК

ПО ФИЗИОЛОГИИ для МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

Учитывая особое значение физиологии как одной из основных дисциплин в системе медицинского образования, а также высокий уровень развития ее в СССР, обеспечивающий возможность создания высококачественного отечественного учебника, Наркомздрав СССР объявляет конкурс на написание учебника по физиологии для медицинских вузов.

УСЛОВИЯ КОНКУРСА:

1. Учебник должен отражать современный уровень развития физиологии, уделяя особое внимание достижениям советских ученых.

2. Давая систематическое изложение фактического материала, учебник должен способствовать развитию экспериментального мышления у студента и пониманию единства физиологических процессов в организме человека.

3. Учебник не должен превышать 50—55 авторских листов, включая необходимый иллюстративный материал.

4. К участию в конкурсе допускаются как отдельные авторы, так и небольшие авторские коллективы. В последнем случае должно быть обеспечено единство методического подхода в подборе и освещении материала и единство стиля изложения.

5. В целях поощрения участвующих в конкурсе авторов установить три премии для лучших учебников:

1	премия	**15 000** руб.
2	»	**10 000** »
3	»	**5 000** »

Премированные учебники должны быть изданы.

6. Для оценки представленных рукописей создается жюри в составе: проф. **Бериташвили С. И.** (председатель), акад. **Ухтомский**, проф. **Шатерников М. Н.**, проф. **Кан И. Л.**, проф. **Архангельский** (Днепропетровск), т. **Новинский И. И.**, т. **Саркисов С. А.**, т. **Раева Н. В.** (ВИЭМ), проф. **Кончаловский М. П.**, проф. **Лавров**, проф. **Капланский.**