

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ СССР

И М Е Н И И · М · С Е Ч Е Н О В А

THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY
OF THE USSR



ТОМ XXIV

ВЫП. 3

НАРКОМЗДРАВ · СССР · БИОМЕДГИЗ
МОСКВА · 1938

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА
ОСНОВАН И. П. ПАВЛОВЫМ В 1917

ПРОВЕРЕНО

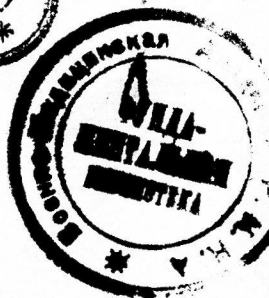
ОРГАН ВСЕСОЮЗНОГО ОБЩЕСТВА
ФИЗИОЛОГОВ, БИОХИМИКОВ И ФАРМАКОЛОГОВ

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
АКАДЕМИК Л. А. ОРБЕЛИ

ЗАМ. ОТВ. РЕДАКТОРА:
ПРОФ. И. П. РАЗЕНКОВ и ПРОФ. С. Я. КАПЛАНСКИЙ

ОТВ. СЕКРЕТАРЬ
С. М. ДИОНЕСОВ

ТОМ XXIV. ВЫП. 3



НАРОДНЫЙ КОМИССАРИАТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БИОЛОГИЧЕСКОЕ И МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МОСКВА — 1938

АНАЭРОБНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ В МЫШЦЕ

В. А. Белицер

Поступила в редакцию 17.I.1938 г.

ВВЕДЕНИЕ

Цель настоящего обзора — изложить современные представления о механизме тех химических реакций в мышце, которые имеют значение энергетических источников при работе. Из таких химических превращений мы, однако, не касаемся дыхания, так как имеющиеся в настоящее время данные о межмолочных реакциях дыхания и о их связи с другими энергетическими процессами в мышце еще очень неполны и не позволяют составить сколько-нибудь стройное представление. Кроме того, согласно общепринятым взглядам, не дыхание, а именно анаэробные реакции более непосредственно связаны с механической работой мышцы и ее частичным отдыхом, дыхание же присоединяется в качестве фактора полного отдыха (аэробная «реституция»). Это обстоятельство до известной степени оправдывает изложение системы анаэробных реакций вне ее связи с дыханием¹.

Известны три анаэробные реакции, дающие энергию в мышце: гликолиз, распад фосфагена и превращения адениловой системы. Все эти процессы протекают не только в цельной мышце, но также в водном экстракте, полученном из растертой мышцы. Прежде чем перейти к непосредственному изложению этих процессов, необходимо остановиться на вопросе о возможности перенесения данных, полученных для мышечного экстракта, на другие препараты и на цельные мышцы. Как известно, такое перенесение широко применяется многими авторами [например, Parnas и Ostern, 1936; Lohmann, 1936 (1)]. Не приходится отрицать, что отделение ферментов от структуры мышечной клетки открыло широкие экспериментальные возможности и позволило выявить ряд скрытых ранее межмолочных механизмов. Однако необходимо помнить, что механизм данного химического превращения в живой клетке может резко отличаться от механизма аналогичного же превращения в ферментном препарате. Иногда в ферментном препарате можно обнаружить несколько параллельных механизмов одного и того же химического превращения, причем некоторые из этих механизмов безусловно не играют сколько-нибудь заметной роли в живой клетке и поэтому должны быть отнесены к артефактам. Так, образование молочной кислоты из углеводов в мышечном соке возможно по меньшей мере двумя путями: через метилглиоксаль как промежуточный продукт (схема Neuberg) и через пировиноградную кислоту (схема Embden-Meyerhof); в настоящее время приходится признать образования молочной кислоты через метилглиоксаль формой гликолиза, не свойственной нормальной клетке [см. работы Embden и Jost, 1934; Meyerhof и Kiessling, 1935 (1); Aubel и Simon, 1935]. Но даже в тех случаях, когда процесс в цельной ткани и в препарате обусловлен действием одной и той же энзиматической системы, нельзя говорить о тождественности процессов

¹ Некоторые вопросы дыхания мышцы (главным образом физиологического характера) разобраны нами в специальной обзорной статье («Успехи современной биологии», т. VI, в. 2, 1937).

в обоих случаях. Особенности состояния энзиматической системы в живой клетке (связанность со структурой, «организация», влияние различных регуляторов) могут модифицировать механизм процесса и в особенности влиять на его скорость. Совершенно ясно, что приложение данных, касающихся мышечного экстракта, для выяснения процессов, протекающих в цельной мышце, можно производить только в порядке рабочей гипотезы. Такая гипотеза оправдана в тех случаях, когда скорости химического процесса в энзиматическом препарате и в цельной мышце являются величинами одного порядка, а связи данного процесса с другими процессами в обоих случаях аналогичны. При таких условиях исследование промежуточных этапов реакции на энзиматических препаратах представляет необходимый путь анализа, поскольку исследование этих этапов непосредственно на цельной мышце невозможно. Надо отметить, что для правильности такого анализа весьма существенно проведение исследования параллельно на различных препаратах мышцы. Мышечный экстракт, растертая мышца, измельченная (изрезанная) мышца, изолированная (цельная) мышца — таковы этапы приближения к мышце *in situ*. Постараемся в двух словах охарактеризовать каждый из этих объектов. В изолированной мышце мы имеем преимущества переживающего органа, более или менее хорошо сохраняющего свои основные функции. В измельченной мышце, наряду с другими изменениями, отсутствует физиологическая полупроницаемость клеточной оболочки, но в значительной степени сохраняются микроскопические клеточные структуры. Растертая мышца представляет препарат, в котором уничтожены клеточные структуры; мышечный же экстракт отличается от растертой мышцы тем, что не содержит трудно растворимых белков, частично являющихся носителями определенных клеточных ферментов. Преимущество мышечного экстракта как объекта анализа заключается в том, что он сравнительно легко (путем диализа) может быть освобожден от различных коферментов и субстратов. Прибавляя к такой очищенной ферментной системе соответствующие коферменты, субстраты или промежуточные продукты, можно получить отдельные промежуточные реакции сложного химического превращения или, при наличии всех необходимых компонентов, воспроизвести превращение в целом.

По своим свойствам перечисленные препараты, как указано, явственно отличаются друг от друга, и течение процесса, например, в мышце, растертой в ступке, может резко отличаться от течения аналогичных процессов в мышце, измельченной ножницами [именно эти препараты часто недостаточно четко различают друг от друга, тот и другой препарат обычно называют «мышечной кашцей» (*Muskelbrei*), что ведет к возникновению кажущихся противоречий между данными различных авторов].

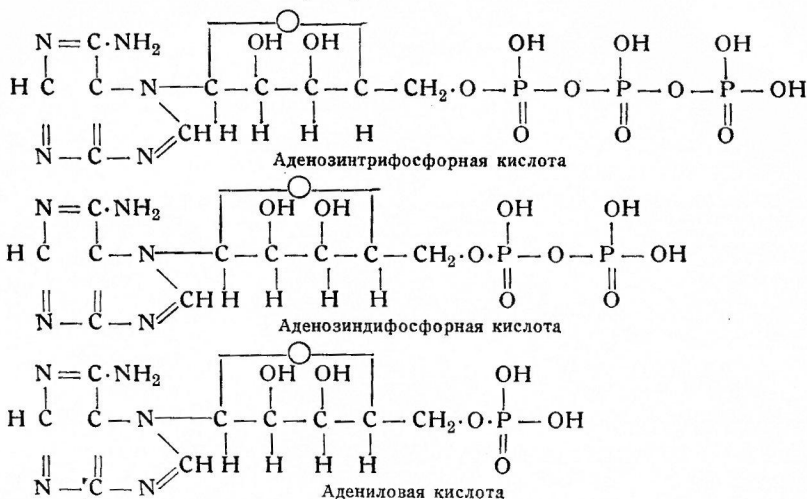
Подробное сопоставление данных, касающихся всех перечисленных мышечных препаратов, важно для специалиста, непосредственно занимающегося данными вопросами, но вряд ли было бы уместно в настоящем обзоре. Мы ограничимся поэтому двумя наиболее изученными объектами: мышечным экстрактом (А) и изолированной цельной мышцей (Б).

А. РЕАКЦИИ В МЫШЕЧНОМ ЭКСТРАКТЕ

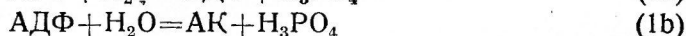
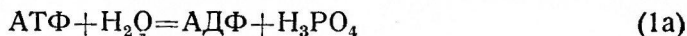
1. Адениловая система и фосфаген

В мышечном экстракте, приготовленном по Meyerhof (1926), дыхание (поглощение кислорода) не имеет места, но налицо вся система анаэробных реакций. Обзор этих реакций мы начнем с превращений адениловой системы, так как эти превращения в той или иной степени принимают участие во всех остальных процессах. Согласно работам Lohmann [1932;

1935 (1); 1935 (2); 1936 (2)], адениловая система состоит из аденозинтрифосфорной кислоты (сокращенно АТФ), аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) и адениловой кислоты (АК).



В мышечном экстракте АТФ путем отщепления фосфорной кислоты переходит в АДФ, а последняя, в свою очередь отщепляя фосфорную кислоту, дает АК. Отщепление фосфорной кислоты от АТФ и АДФ идет по следующей схеме:

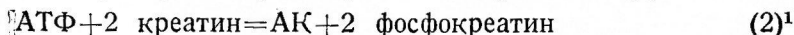


Вышеприведенная схема сменила прежнюю схему, согласно которой образование АК происходило непосредственно из АТФ путем одновременного отщепления двух частиц фосфорной кислоты.

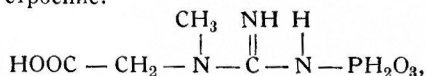
Отщепление неорганического фосфата от АТФ и АДФ относится к необратимым реакциям; это отщепление связано с освобождением энергии (12 000 кал. на 1 моль H_3PO_4). Следует тут же указать, что ни одна из реакций, ведущих к рефосфорилированию адениловой системы (образование АТФ из АДФ или АДФ из АК), не является собственно обращением гидролитического дефосфорилирования; процессы рефосфорилирования адениловой системы представляют совершенно особые реакции (на которых нам еще предстоит подробно остановиться). Необратимость гидролиза адениловой системы подчеркивается тем фактом, что при прибавлении неорганического фосфата (продукта реакции) гидролиз скорее активируется, чем задерживается (Lehmann и Needham, 1937).

В мышечном экстракте наблюдается еще один очень существенный вид дефосфорилирования адениловой системы: реагируя с креатином (в экстракте из мышц позвоночных животных) или с аргинином (в экстракте из мышц беспозвоночных), АТФ передает фосфатные группы соответствующим гуанидиновым соединениям.

Эта реакция, например, в случае креатина выражается уравнением:

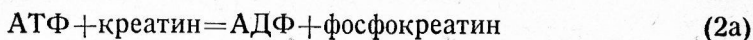


¹ Строение фосфокреатина до сих пор еще с точностью не установлено. Обычно принимают следующее строение:

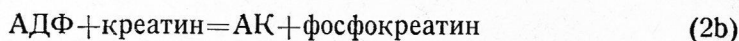


однако окончательных доказательств такого строения не существует. Zeile пытался синтезировать фосфаген, но получил изомер этого вещества (Zeile, 1935).

Реакция (2) также складывается из двух промежуточных процессов:

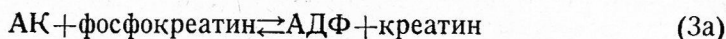


и

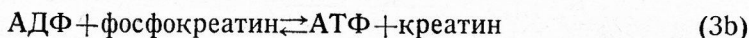


Реакция (2) относится к особому типу реакциям, к так называемым переэстерификациям (Umesterungen) — реакциям перемещения эфирносвязанного фосфата непосредственно с одной молекулы на другую, без промежуточного отщепления свободного фосфата.

Переэстерификации между АТФ, АДФ и креатином в противоположность простому гидролизу являются обратимыми реакциями, т. е. при наличии АК и фосфокреатина образуются АДФ и креатин.

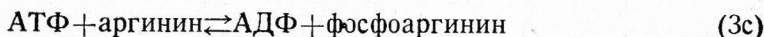


и, далее,



Благодаря этим реакциям в мышечном экстракте устанавливается определенное равновесие между АТФ, АДФ, АК, креатином и фосфокреатином.

В экстракте из мышц рака и осьминога по Lohmann [1935 (2) и 1936 (2)] и Lehmann (1936) осуществляется лишь первая ступень переэстерификации АТФ с аргинином; здесь равновесие выражается следующим уравнением [вполне соответствующим уравнению (3b)]:



Так как в свежих мышечных экстрактах, наряду с реакциями переэстерификации, непрерывно идет необратимое гидролитическое отщепление неорганического фосфата от адениловой системы, то равновесие между фосфагеном и адениловой системой непрерывно нарушается. Равновесное состояние длительно сохраняется только в таких экстрактах, которые неспособны к гидролитическому дефосфорилированию адениловой системы. Этому условию практически удовлетворяют экстракты после диализа и «старения» (хранения 10—15 дней при 0°). Такие экстракты (требующие только активации магнием) (см. ниже) обычно и употребляются для изучения равновесия между адениловой системой и фосфагеном.

Что касается положения равновесия, то оно очень сильно зависит от реакции среды. При нейтральной реакции преобладает синтез АТФ. Равновесия 3a и 3b сильно сдвинуты вправо. Если, например, исходить из эквивалентных количеств АК и фосфокреатина, то последний практически количественно превращается в креатин, отдавая группу фосфорной кислоты АК. Образование фосфокреатина из АТФ и креатина при нейтральной реакции не происходит. При повышении pH равновесие смещается в пользу синтеза фосфокреатина. Так, в системе, содержащей АТФ и креатин после подщелачивания, в зависимости от достигнутой щелочности образуется большее или меньшее количество фосфокреатина, который при нейтрализации вновь исчезает. По Lehmann (1936), константа равновесия 3b

$$K = \frac{[\text{АТФ}] \cdot [\text{креатин}]}{[\text{АДФ}] \cdot [\text{фосфокреатин}]}$$

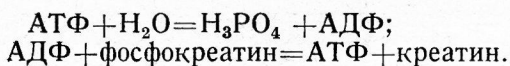
при pH=7,7 составляет примерно 8, при pH=8,8 — примерно 2.

Следует особенно отметить, что описанные реакции переэстерификации протекают поразительно быстро. Так, после внесения в диализиро-

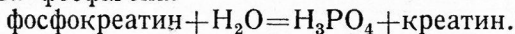
ванный экстракт фосфокреатина и АДФ уже через 15 секунд при 20° система оказывается близкой к состоянию равновесия. За это время совершается примерно $\frac{4}{5}$ всего превращения. В дальнейшем реакция протекает значительно медленнее, так что для получения окончательного равновесия требуется несколько минут — иногда 10—15 минут (Lehmann, 1936).

Описанные реакции переэстерификации протекают почти без выделения или поглощения тепла (точнее, переэстерификация фосфатной группы адениловой системы на креатин связана с выделением 500 кал, обратный процесс — с поглощением такого же количества тепла). Далее, заслуживает внимания то обстоятельство, что все реакции переэстерификации, кроме специфического фермента, требуют присутствия ионов магния. Предполагается, что ион магния сближает и ориентирует реагирующие молекулы благодаря свойственным ему добавочным валентностям (Osteru и Baranowski, 1935).

Обратимся теперь к процессам, протекающим в обычном («не составившемся») мышечном экстракте. Как уже сказано, равновесие между адениловой системой и фосфагеном в этом случае нарушается отщеплением неорганического фосфата. Однако переэстерификации протекают очень быстро, поэтому, несмотря на наличие необратимого гидролитического процесса (отщепления H_3PO_4), система в каждый данный момент близка к состоянию равновесия. Равновесие же в зоне нейтральной реакции таково, что при наличии хотя бы небольшого избытка фосфагена адениловая система должна быть практически максимально фосфорилирована, т. е. представлена почти исключительно аденозинтрифосфорной кислотой. Очевидно, отщепление неорганического фосфата от АТФ будет тотчас компенсироваться ресинтезом АТФ из АДФ благодаря реакции переэстерификации между АДФ и фосфагеном. Пока налицо будет оставаться некоторый запас фосфагена, дефосфорилируемый АТФ будет непрерывно регенерировать за счет фосфатной группы фосфагена, а общий итог процесса, очевидно, сведется к убыли фосфагена и накоплению неорганического фосфата и свободного креатина при сохранении АТФ. Этот процесс можно представить следующими уравнениями:

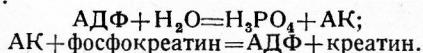


Сумма этих уравнений представляет не что иное как уравнение гидролиза фосфагена:



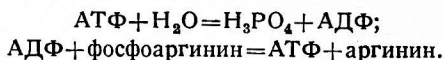
Этот механизм расщепления фосфагена, открытый Lohmann (1934), повидимому, является единственным. Адениловая система играет здесь роль кофермента, причем коферментное действие сводится к переносу фосфорной кислоты. В мышце не найдено фермента, который вызывал бы непосредственный гидролиз фосфагена. Более того, переэстерификация с адениловой системой, повидимому, представляет единственную реакцию, в которой участвует фосфаген в мышечном экстракте, а возможно, и в цельной мышце. По крайней мере до сих пор не обнаружено других путей превращения фосфагена и нет никаких указаний на их существование.

Кроме приведенной пары реакций, выражающих «гидролиз» фосфокреатина, в некоторых случаях перенос фосфата адениловой системой, может быть, выражается следующими реакциями:



Сумма этих реакций также представляет: $\text{фосфокреатин} + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_3\text{PO}_4 + \text{креатин}.$

В мышечных экстрактах рака фосфаген (фосфоаргинин) реагирует с АДФ, но не с АК; поэтому здесь может осуществляться лишь одна пара реакций:



Есть основания считать, что и в мышцах позвоночных животных превалирует перенос фосфата через АДФ—АТФ.

Энзиматический «гидролиз» фосфагена, так же как и его кислотный гидролиз, сопровождается образованием тепла — 11 500 кал на 1 моль. Так как переэстерификация фосфата на адениловую систему сопровождается поглощением 500 кал, а отщепление неорганического фосфата при гидролизе адениловой системы — выделением 12 000 кал, то понятно, что энзиматический «гидролиз» фосфагена, складывающийся из этих двух процессов, связан с выделением 11 500 кал.

Изложенные выше факты интересны не только с той точки зрения, что они объясняют механизм «гидролиза» фосфагена; эти факты показывают также, что по отношению к адениловой системе фосфаген функционирует в качестве резерва лабильных фосфатных групп. В отсутствии фосфагена адениловая система быстро дефосфорилируется в мышечном экстракте, если же прибавлен фосфаген, то адениловая система остается фосфорилированной до тех пор, пока запас фосфагена не будет исчерпан.

Чтобы закончить описание превращений адениловой системы, следует остановиться на дезаминировании АК. Это дезаминирование (отщепление аммиака и превращение АК в инозиновую кислоту) обусловлено наличием специфической дезаминазы, в больших количествах содержащейся в скелетной мышце. Дезаминирование АК представляет необратимый процесс, связанный с выделением тепла (8 000 кал на 1 моль NH_3). Ни при каких условиях в мышечном соке не удалось получить обратного превращения инозиновой кислоты в АК. В отличие от веществ адениловой системы инозиновая кислота не участвует в реакциях переэстерификации и не служит коферментом «гидролиза» фосфагена. Инозиновая кислота представляет, таким образом, инертный продукт необратимого распада адениловой системы.

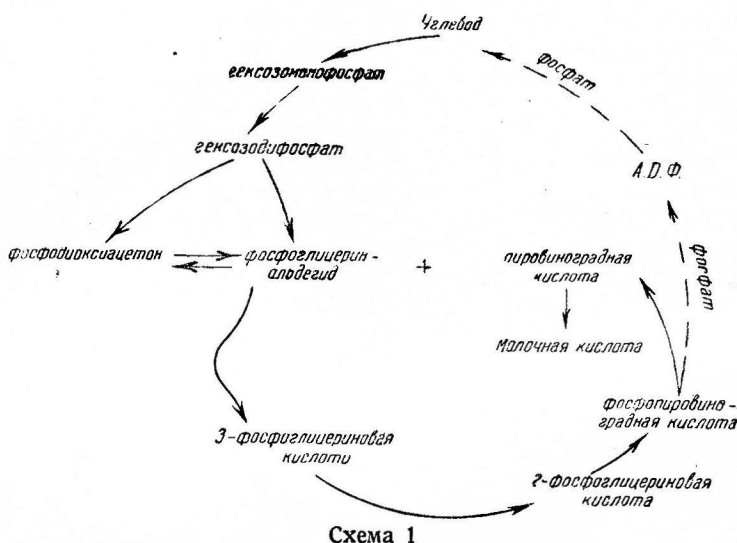
Кроме АК, непосредственному дезаминированию, по данным Lehmann (1935), подвергается АДФ. Наоборот, АТФ, как указано Parnas (1934) и др., прямому дезаминированию не подвергается. Из этого видно, что дефосфорилирование адениловой системы должно предшествовать ее дезаминированию. Интересно отметить, что дезаминирование АДФ в опытах Lehmann приводило к образованию инозиндифосфорной кислоты, так как ферментные препараты, с которыми работал этот автор, не дефосфорилировали АДФ. Вопрос о возможности реаминирования инозиндифосфорной кислоты еще не исследован, хотя представляет несомненный интерес. Не исключено, что реаминирование адениловой системы, установленное для цельной мышцы, относится именно к инозиндифосфорной кислоте, а не к инозиновой кислоте.

Реакции, рассмотренные до сих пор, можно разделить на две группы: 1) необратимые экзотермические реакции гидролитического дефосфорилирования и дезаминирования адениловой системы и 2) обратимые, почти термонеутральные переэстерификации между адениловой системой и фосфагеном (приводящие к состоянию равновесия). Первая группа реакций направлена к окончательному распаду адениловой системы. Переэстерификация же фосфатных групп фосфагена на адениловую систему задерживает этот распад. Видимый «гидролиз» фосфагена объясняется комбинацией двух реакций: 1) переэстерификации и 2) отщепления фосфорной кислоты от адениловой системы.

2. Гликолиз

Среди анаэробных реакций в смысле энергетического эффекта гликолиз является наиболее важной реакцией. По вопросам механизма гликолиза на русском языке имеется несколько сводок (Meyerhof, 1936; Parnas, 1937; Белицер, 1936), которые еще не устарели, хотя и требуют теперь некоторых дополнений. Поэтому мы не будем детально останавливаться на каждой отдельной промежуточной реакции гликолиза, ограничившись приведением схемы, отражающей результаты, полученные в последнее время.

Первоначальным моментом гликолиза является фосфорилирование углевода. Гексозодифосфат, образовавшийся через гексозомонофосфат, расщепляется на две фосфотриозы: фосфоглицеринальдегид и фосфодиоксиацетон. Между гексозодифосфатом и фосфотриозами быстро устанавливается динамическое равновесие. Фосфоглицеринальдегид реагирует с



пировиноградной кислотой. При этой реакции (оксидоредукции) пировиноградная кислота восстанавливается в молочную кислоту, а фосfogлицеринальдегид окисляется в 3-фосfogлицериновую кислоту. Молочная кислота представляет конечный продукт гликолиза, 3-фосfogлицериновая же кислота переходит в 2-фосfogлицериновую кислоту, последняя — в фосfопировиноградную кислоту. Фосfопировиноградная кислота дефосfорируется путем переэстерификации с адениловой системой; освободившаяся пировиноградная кислота снова реагирует с фосfogлицеринальдегидом (превращаясь в молочную кислоту), а фосфатный остаток, присоединившийся к адениловой системе, в результате дальнейшей переэстерификации вновь передается углеводу¹. Из схемы 1 видно, что единственный конечный продукт гликолиза — молочная кислота.

В период «разбраживания», «пусковой» период гликолиза, когда пири-
виноградная кислота отсутствует или имеется в количествах, недоста-

¹ В переносе эфирносвязанного фосфата с фосфопировиноградной кислоты на углевод и заключается основная функция адениловой системы при гликолизе. Эту функцию при алкогольном брожении может выполнять козимаза в присутствии ионов Mn (Ohlmeier и Oschoa, 1937), а также ряд промежуточных продуктов распада козимазы, ведущего к образованию АК. До сих пор не показано, что козимаза способна также транспортировать фосфатные группы при мышечном гликолизе.

точных для интенсивного гликолиза, ее первоначальное накопление может происходить следующим образом: фосфотриоза подвергается дисмутации, в результате чего образуются α -фосфоглицерин и 3-фосфоглицериновая кислота; последняя и превращается в пировиноградную кислоту уже известным нам путем (через 2-фосфоглицериновую и фосфопировиноградную кислоты). Образовавшаяся таким образом пировиноградная кислота принимает участие в главном пути гликолиза, т. е. реагирует с фосфотриозой. α -фосфоглицерин, подобно фосфотриозе, может восстановить пировиноградную кислоту в молочную кислоту, но эта реакция (входившая в первый вариант схемы Embden-Meyerhof) протекает медленно и не играет при гликолизе заметной роли.

Одним из наиболее существенных этапов гликолиза является оксидоредукция между фосфотриозой и пировиноградной кислотой. Благодаря работам Warburg, Euler и Meyerhof [Euler, Adler, Günther и Hellström, 1936; Euler, Adler и Hellström, 1936; Euler, Adler и Hyrning, 1936; Meyerhof и Ohlmeyer, 1937; Warburg, Christian и Greise, 1935; Negelein и Haas, 1935; Warburg и Christian, 1936 (1) (2) (3)] мы получили отчетливое представление о механизме этой оксидоредукции. Необходимым участником этой реакции оказалась козимаза¹. Козимаза реагирует с фосфотриозой, окисляя ее в фосфоглицериновую кислоту; сама же козимаза при этом восстанавливается в «дигидрокозимазу». Восстановленная козимаза реагирует, далее, с пировиноградной кислотой, восстанавливая ее в молочную кислоту. Таким образом, в оксидоредукции между фосфотриозой и пировиноградной кислотой козимаза участвует в качестве необходимого посредника — переносчика водорода.

Говоря о схеме гликолиза, мы мельком коснулись фосфорилирования углевода, теперь мы подробно остановимся на этом процессе и разберем следующие три пути фосфорилирования: а) «фосфороллиз», б) фосфорилирование, сопряженное с оксидоредукцией, и с) фосфорилирование путем переэстерификации.

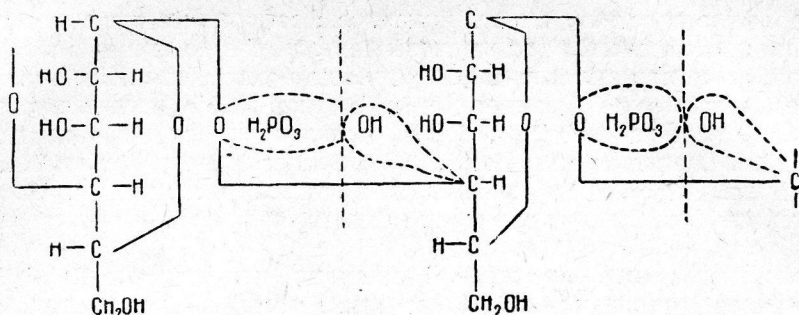
а) Фосфороллиз — это особый вид энзиматического расщепления гликогена или крахмала, при котором участвует неорганический фосфат и образуется гексодомонофосфат (термин «фосфороллиз» указывает на сходство этого процесса с гидролизом и на то, что роль расщепляющего агента в данном случае выполняется фосфатом).

Фосфороллиз был открыт Nilsson (1930, 1933) и затем изучался Parnas, которому и принадлежит этот термин (Parnas и Baranowski, 1935; Parnas и Mochnecka, 1936; Ostern и Guthke, 1936; Ostern, Guthke и Terszakowec, 1936). Механизм фосфороллиза представляется в следующем виде. При присоединении фосфата разрывается кислородный мостик, связывающий два остатка глюкозы в молекуле гликогена, при этом отщепляется глюкозопиранозо-1-фосфорная кислота. Этот гексозомонофосфорный эфир, недавно открытый Cori и Cori (1936, 1937), повидимому, является первичным продуктом фосфороллиза².

Приводимая здесь формула иллюстрирует процесс образования глюкозо-1-фосфорного эфира путем фосфороллиза.

¹ Козимаза (синоним: коредуктаза 1, дифосфопиридиннуклеотид) является динуклеотидом с основаниями: аденином и амидом никотиновой кислоты (структурную формулу козимазы см. у Euler и Schlenk, 1937).

² Согласно Hegnauer, Fisher, Cori и Cori (1935), во время отдыха мышцы после работы из гексозомонофосфата синтезируется гликоген. Можно предполагать, что этот синтез представляет реакцию, обратную фосфороллизу. Во всяком случае гексозомонофосфат превращается в гликоген не через молочную кислоту, так как ресинтез гликогена из гексозомонофосфата происходит и в присутствии моноиодуксусной кислоты. Дальнейшее изучение механизма превращения гексозомонофосфата в гликоген представляло бы большой интерес.



Под влиянием мышечных ферментов и в присутствии Mg^{++} этот эфир перегруппировывается в гексозо-6-фосфорный эфир (гексозомонофосфат Robison-Emden, — равновесную смесь 6-номофосфорных эфиров глюкозы, фруктозы и маннозы). До недавнего времени предполагали, что фосфоролиз протекает без участия коферментов, но теперь выяснилось, что это не так: в очень тщательно диализированном мышечном экстракте фосфоролиза не наблюдается, такой экстракт может быть, однако, реактивирован прибавлением адениловой или инозиновой кислоты¹. Механизм коферментного действия в данном случае совершенно еще не изучен.

б) Вторая форма фосфорилирования — фосфорилирование, сопряженное с оксидоредукцией, в четкой форме была впервые показана Schöffner и его сотрудниками [Schöffner, Bauer и Berl, 1935 (1) (2); Schöffner и Berl, 1936]. В ферментном препарате из дрожжей осуществляется следующая оксидоредукция, являющаяся промежуточной реакцией брожения: фосфотриоза + ацетальдегид → фосфоглицериновая кислота + спирт.

Эта реакция, как оказалось, сопровождается стехиометрическим фосфорилированием глюкозы: окисление 1 молекулы фосфотриозы до фосфоглицериновой кислоты сопровождается связыванием гексозой 1 молекулы неорганического фосфата с образованием гексозомонофосфата. Meyerhof, Kiessling и Schulz (1937) подтвердили существование реакции Schöffner, пользуясь в качестве фермента определенной белковой фракцией, полученной из дрожжей («белком В»).

В данном процессе мы встречаемся с интересным явлением: реакция переноса двух водородных атомов фосфотриозы на ацетальдегид оказалась сопряженной с реакцией совершенно иного типа, а именно с образованием гексозомонофосфорного эфира из глюкозы и неорганического фосфата.

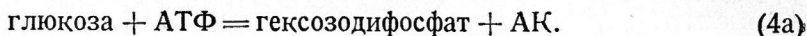
Оксидоредукция между фосфатриозой и пировиноградной кислотой (составляющая промежуточную реакцию гликолиза) сопряжена с фосфорилированием совершенно так же, как оксидоредукция между фосфотриозой и ацетальдегидом; при восстановлении 1 молекулы пировиноградной кислоты за счет фосфотриозы эстерифицируется 1 молекула неорганического фосфата. При этом неорганический фосфат может связываться не только с углеводом, но и с адениловой кислотой, которая превращается в АТФ (Dische, 1933; Runnström, Lennerstrand и Borei, 1934; Lennerstrand, 1937; Meyerhof, 1937; Meyerhof, Schulz и Schuster, 1937). Количественные соотношения между прореагировавшей (с фосфотриозой) пировиноградной кислотой и связанным неорганическим фосфатом не зависят от того, какое вещество служит акцептором фосфата — углевод или адениловая кислота.

¹ Любопытно отметить, что коферментом фосфоролиза оказалась инозиновая кислота, ранее считавшаяся веществом, лишенным какой бы то ни было роли при гликолизе.

Любопытно отметить, что сопряженное фосфорилирование происходит не только при окислении фосфотриозы ацетальдегидом и пировиноградной кислотой, но и при окислении фосфотриозы α -кетомасляной и α -кетовалериановой кислотами (Браунштейн и Вышен, 1936), щавелевоуксусной кислотой (Needham и Pillai, 1937), метиленовой синью, пиоцианином (Runnström, Lennerstrand и Borei, 1934; Lennerstrand и Runnström, 1935; Lennerstrand, 1936), а также при дисмутации фосфотриозы. Очевидно, сопряженное фосфорилирование не зависит от природы акцептора водорода.

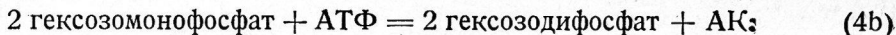
Фосфорилирование адениловой кислоты неорганическим фосфатом требует затраты энергии ($-12\,000$ кал на 1 моль H_3PO_4). Эта затрата при сопряженном фосфорилировании покрывается энергией оксидоредукции, которая, по Meyerhof, для реакции между фосфотриозой и пировиноградной кислотой составляет примерно $+15\,000$ кал. Всеми авторами принимается, что в связывании неорганического фосфата при сопряженном фосфорилировании непосредственно участвует козимаза, причем способность молекулы козимазы присоединять неорганический фосфат и отдавать его другим веществам каким-то образом связана с реакциями гидрирования и дегидрирования самой козимазы (Schäffner и Berl, 1936; Meyerhof, Schulz и Schuster, 1937).

с) Фосфорилирование путем переэстерификации заключается в следующей реакции:



Об этой реакции мы уже упомянули, разбирая схему гликолиза.

Следует отметить, что в отличие от двух первых путей фосфорилирования конечным продуктом данной переэстерификации является гексозодифосфат. Гексозомонофосфат, образовавшийся при фосфоролизе или при сопряженном фосфорилировании, реагирует с АТФ и превращается в гексозодифосфат:



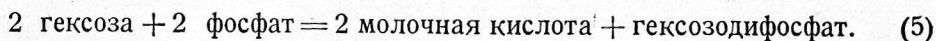
Переэстерификация представляет единственный, доселе известный путь образования гексозодифосфата.

При образовании молочной кислоты из гексозы имеет место два вида фосфорилирования: сопряженное фосфорилирование и переэстерификация; при гликолизе же за счет гликогена участвуют все три вида фосфорилирования. Можно полагать, что первая ступень фосфорилирования — образование гексозомонофосфата — осуществляется путем сопряженного фосфорилирования и (в случае гликогена) путем фосфоролиза. Превращение гексозомонофосфата в гексозодифосфат обусловлено переэстерификацией гексозомонофосфата с АТФ [уравнение (4b)]. Однако возможно, что дело обстоит иначе. Если сопряженное фосфорилирование ведет к образованию АТФ как к первому продукту фосфорилирования (а не к образованию гексозомонофосфата), то при гликолизе за счет гексозы промежуточное образование гексозомонофосфата может выпасть, так как гексозодифосфат образуется непосредственно из АТФ и гексозы соответственно уравнению (4a).

Выше было указано, что единственный продукт гликолиза — молочная кислота. Однако, уточняя общий баланс гликолиза, легко убедиться в том, что это не совсем верно. Разберем образование молочной кислоты из гексозы (мышечный экстракт + гексокиназа дрожжей). Главный путь гликолиза складывается из следующих процессов: 1 молекула гексозодифосфата $\rightarrow$ 2 молекулы фосфатриозы $\rightarrow$ 2 молекулы фосфоглицериновой

кислоты → 2 молекулы фосфопировиноградной кислоты → 2 молекулы пировиноградной кислоты → 2 молекулы молочной кислоты. Фаза 2 молекулы фосфотриозы → 2 молекулы фосфоглицериновой кислоты сопряжена с образованием 2 молекул гексозомонофосфата из 2 молекул гексозы и 2 молекул неорганического фосфата. В фазе 2 фосфопировиноградная кислота → 2 пировиноградная кислота адениловая система получает два фосфатных остатка. Так как адениловая система фосфорилирует гексозомонофосфат, то эти фосфатные остатки перейдут на 2 молекулы гексозомонофосфата, образовавшиеся при сопряженном фосфорилировании, в результате чего образуются 2 молекулы гексозодифосфата. Таким образом, начав с превращений гексозодифосфата, мы пришли к образованию этого же вещества; цикл замкнулся. Но если вначале мы имели дело с одной молекулой гексозодифосфата, то после полного цикла таких молекул оказалось 2. Это, конечно, не значит, что в дальнейшем процесс гликолиза пойдет в 2 раза быстрее; если гликолитическая система уже насыщена субстратами, то гликолиз не ускорится, а произойдет накопление гексозодифосфата.

Каков баланс полного цикла? В реакциях приняли участие: 1 молекула гексозодифосфата, 2 молекулы неорганического фосфата и 2 молекулы гексозы (при сопряженном фосфорилировании); в результате цикла образовалось: 2 молекулы гексозодифосфата и 2 молекулы молочной кислоты¹. Очевидно, окончательный баланс выразится так:



Следующие соображения быстрее приводят к тому же результату. Каждая молекула эфирносвязанного фосфата при гликолизе многократно проделывает цикл, последовательно оказываясь в составе веществ: гексозодифосфата, фосфотриозы фосфоглицериновой кислоты, фосфопировиноградной кислоты, адениловой системы, гексозодифосфата и т. д. (схема 1). Каждый такой цикл включает одну реакцию оксидоредукции, при которой: 1) образуется 1 молекула молочной кислоты и 2) в результате сопряжения эстерифицируется 1 моль неорганического фосфата. Так как остальные промежуточные реакции не включают ни образования молочной кислоты, ни связывания неорганического фосфата, то количество молей молочной кислоты, образовавшейся при гликолизе, должно быть равно количеству молей связанного неорганического фосфата. Зная, что исходное вещество — гексоза, конечный продукт фосфорилирования — гексозодифосфат, а также учитывая, что из молекулы гексозы может образоваться 2 молекулы молочной кислоты или 1 молекула гексозодифосфата, непосредственно приходим к уравнению (5).

Уравнение (5) представляет собой общеизвестное уравнение Harden, которое выражает стехиометрическую связь гликолиза (или алкогольного брожения) с эстерификацией неорганического фосфата. Более 30 лет назад Harden и Young эмпирически нашли, что при алкогольном брожении гексоза наполовину сбраживается, наполовину превращается в гексозодифосфат: $2 \text{ гексоза} + 2 \text{ фосфат} = 2 \text{ спирт} + 2\text{CO}_2 + \text{гексозодифосфат}$.

Уравнение Harden до недавнего времени оставалось необъясненным, и лишь теперь мы можем его представить как необходимое следствие известных нам промежуточных процессов брожения.

¹ Производя этот подсчет, мы принимали, что сопряженное фосфорилирование приводит к образованию гексозомонофосфата, а не к фосфорилированию адениловой системы, что нельзя считать доказанным. Но если фактически при сопряженном фосфорилировании неорганический фосфат присоединяется не к гексозе, а к адениловой системе, это не изменит общего баланса, 2 моля H_2PO_4 вместо гексозы присоединятся к адениловой системе, но зато при перэстерификации с АТФ в гексозодифосфат превратится не 1, а 2 молекулы гексозы (после сопряженного фосфорилирования и перэстерификации с фосфопировиноградной кислотой адениловая система будет иметь 4 «лишних» фосфатные группы, которые и перейдут на гексозу).

Надо заметить, что как при алкогольном брожении, так и при гликолизе гексозодифосфат обычно находят в меньших количествах, чем следовало бы ожидать согласно уравнению Harden. Это зависит от того, что часть гексозомонофосфата не успевает фосфорилироваться до конца и накапливается наряду с гексозодифосфатом — главным продуктом фосфорилирования. Соотношение между гексозомонофосфатом и гексозодифосфатом варьирует от опыта к опыту, но общее количество эстерифицированного фосфата всегда оказывается равным количеству образовавшейся молочной кислоты, гекс. количеству спирта и углекислоты. Именно в этом заключается основное значение уравнения Harden.

Если гликолитическому распаду подвергается не гексоза, а гликоген, то эстерификация неорганического фосфата больше, чем это предусматривает уравнение Harden. Это вполне понятно, так как к другим видам фосфорилирования углевода в данном случае присоединяется фосфоролиз, отсутствующий при сбраживании гексозы.

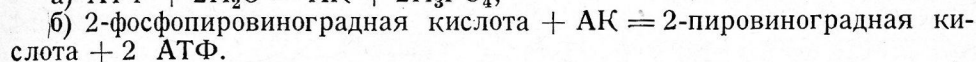
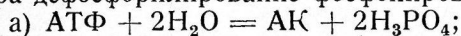
При изложении баланса брожения (уравнения Harden) мы не учитывали, что, наряду с процессами эстерификации неорганического фосфата в мышечном экстракте (и в мацерационном дрожжевом соке), идет гидролиз фосфорных эфиров. Во время интенсивного гликолиза (или брожения) скорость процессов эстерификации настолько превосходит скорость гидролиза фосфорных эфиров (включая и гидролитический распад АТФ), что отщеплением неорганического фосфата можно пренебречь. В силу этого и осуществляется уравнение Harden. Медленный гликолиз в противоположность быстрому, как правило, сопровождается освобождением неорганического фосфата. В этом случае, очевидно, отщепление фосфата преобладает над эстерификацией.

Переходя к вопросу о факторах, влияющих на скорость гликолиза, нужно указать на значение фосфорных эфиров (способных служить донатором фосфатной группы), пировиноградной кислоты и неорганического фосфата. Если значение первых двух веществ ясно уже из вышеизложенного, то влияние неорганического фосфата может показаться несколько неожиданным; в промежуточных реакциях схемы Embden—Meyerhof обязательного участия неорганического фосфата не предусматривается. Однако сильное влияние неорганического фосфата видно, хотя бы из следующего примера: в мышечном соке гликолиз идет с максимальной скоростью до тех пор, пока весь неорганический фосфат не окажется связанным. В этот момент гликолиз очень резко замедляется. При прибавлении неорганического фосфата скорость гликолиза возрастает до прежнего максимума. Быстрый гликолиз и на этот раз превращается в момент завершения эстерификации фосфата. Очевидно, быстрый гликолиз возможен только в присутствии неорганического фосфата. Так как неорганический фосфат участвует только в фосфоролизе и в сопряженном фосфорилировании, а его присутствие сказывается не только при гликолизе за счет гликогена, но и при гликолизе за счет гексозы, когда фосфоролиз отсутствует, то, следовательно, ускоряющее действие неорганического фосфата на гликолиз зависит не от фосфоролиза, а от сопряженного фосфорилирования.

Участвуя в сопряженном фосфорилировании, неорганический фосфат ускоряет процесс гликолиза в целом. Объяснение этого факта заключается в следующем. Оксидоредукция между фосфотриозой и пировиноградной кислотой протекает с различной скоростью в зависимости от того, возможно ли фосфорилирование, сопряженное с этой оксидоредукцией, или невозможно. Если в системе имеются неорганический фосфат и какой-либо акцептор фосфатных групп (креатин, способный фосфорилироваться, углевод, АФ, АДФ), то сопряженное фосфорилирование возможно и реакция между фосфотриозой и пировиноградной кислотой протекает с максимальной скоростью. Если же недостает, например, акцептора фосфатных групп и сопряженное фосфорилирование невоз-

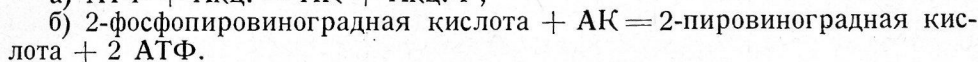
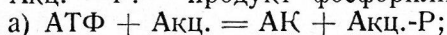
можно, то реакция между фосфотриозой и пировиноградной кислотой протекает во много раз медленнее (Meyerhof, 1937; Meyerhof, Schulz и Schuster, 1937; см. также Schöffner и Berl, 1936). При гликолизе в мышечном экстракте оксидоредукция между фосфотриозой и пировиноградной кислотой, повидимому, является фактором, ограничивающим скорость процесса (наиболее медленным звеном в цепи промежуточных превращений). Поэтому ускорение этой реакции равносильно ускорению всего гликолиза.

Ускоряющее действие акцептора фосфатных групп не сводится, однако, к его участию в сопряженном фосфорилировании. В частности, при гликолизе за счет гексозодифосфата необходимо прибавить какой-либо акцептор фосфатных групп для того, чтобы стало возможным быстрое дефосфорилирование фосфопировиноградной кислоты. В отсутствие такого акцептора дефосфорилирование фосфопировиноградной кислоты идет по схеме:



Вследствие медленности реакции гидролитического отщепления H_3PO_4 , дефосфорилирование фосфопировиноградной кислоты этим путем протекает медленно. В присутствии какого-либо акцептора фосфата дефосфорилирование фосфопировиноградной кислоты идет через переэстерификацию по следующей схеме, где Акц. означает акцептор фосфатных групп:

Акц. — Р. — продукт фосфорилирования;



Так как переэстерификация протекает быстро, примерно в 10 раз быстрее, чем отщепление H_3PO_4 (для глюкозы как акцептора; Meyerhof и Kiessling, 1935), то и весь процесс совершается с большей скоростью.

Однако в большинстве случаев, как показывает эффект прибавления фосфата, ограничивавшим фактором скорости гликолиза является не дефосфорилирование фосфопировиноградной кислоты, а оксидоредукция между фосфотриозой и пировиноградной кислотой.

Таким образом, для интенсивного гликолиза, помимо субстрата гликолиза, необходимо присутствие донаторов фосфата, акцепторов фосфата (которым часто является избыток субстрата) пировиноградной кислоты и неорганического фосфата.

Одним из наиболее существенных проявлений взаимосвязи реакций, описанных выше, является ресинтез адениловой системы и фосфогена в процессе гликолиза. Разберем этот процесс подробно.

Непосредственное наблюдение рефосфорилирования адениловой системы (ресинтез АТФ из АК) затрудняется тем обстоятельством, что АК в свежем мышечном экстракте быстро дезаминируется, превращаясь в инозиновую кислоту, а ресинтез АТФ из инозиновой кислоты невозможен. Поэтому о рефосфорилировании адениловой системы обычно судят на основании косвенных данных. Если одновременно с расщеплением АТФ идет его ресинтез, то окончательный распад адениловой системы (с образованием неорганического фосфата, аммиака и инозиновой кислоты) в той или иной степени задерживается (благодаря ресинтезу распад не доходит до необратимых этапов). Понятно, что при полной компенсации расщепления процессами ресинтеза видимого распада адениловой системы не произойдет, задержка распада будет полной, при частичной компенсации — соответственно неполной. По степени задержки распада адениловой системы можно судить о полноте компенсации распада ресинтезом, т. е. о скорости ресинтеза (считая скорость распада постоянной).

Мы уже упоминали о том, что переэстерификация фосфатных групп фосфагена на адениловую систему может компенсировать спонтанное дефосфорилирование последней. Такую же задержку распада адениловой системы дает и гликолиз. Рефосфорилирование адениловой системы осуществляется при гликолизе двумя путями: а) путем переэстерификации с фосфопировиноградной кислотой и б) путем присоединения неорганического фосфата в реакции, сопряженной с оксидоредукцией. Оба эти процесса относятся к числу нормальных промежуточных реакций гликолиза, но искусственно они могут быть воспроизведены и порознь.

Прибавляя фосфоглицериновую или фосфопировиноградную кислоту к растертой мышце, гликолиз которой был выключен флуоридом или иодацетатом, Parnas и его сотрудники могли получить задержку распада адениловой системы. Что задержка распада АТФ действительно обусловлена непрерывным ресинтезом этого вещества за счет фосфатных групп, прибавленных фосфорных эфиров, доказывается тем, что эта задержка тотчас исчезает как только кончается дефосфорилирование внесенных веществ [Parnas, Ostern и Mann, 1934 (2); Mann, 1935].

Parnas, Ostern и Mann [1934 (1), 1935] показали, что пировиноградная кислота в присутствии неорганического фосфата вызывает задержку распада АТФ. Этот эффект был также получен в условиях выключенного гликолиза (отравление флуоридом). Следующие факты позволяют полагать, что в данном случае ресинтез АТФ обуславливался сопряженным фосфорилированием. В опытах Parnas, Ostern и Mann пировиноградная кислота интенсивно превращалась в молочную кислоту, т. е. оксидоредукция была налицо (флуорид не задерживает оксидоредукции и сопряженного с ней фосфорилирования), присутствие неорганического фосфата было обязательным, наконец, моноиодацетат, останавливающий оксидоредукцию, прекращал действие пировиноградной кислоты. Так как в условиях отравления флуоридом трудно допустить образование фосфопировиноградной кислоты и рефосфорилирование адениловой системы путем переэстерификации, то главным, если не единственным, механизмом ресинтеза адениловой системы было фосфорилирование, связанное с оксидоредукцией [Parnas и Ostern (1936) дают этому явлению другое толкование].

Если переэстерификация и сопряженное фосфорилирование даже порознь достаточны для того чтобы путем рефосфорилирования задержать распад адениловой системы, то неудивительно, что при гликолизе, включающем оба механизма, может быть обеспечено практически полное фосфорилирование адениловой системы.

Через фосфорилирование адениловой системы гликолиз связан и с ресинтезом фосфагена. Гликолитический ресинтез фосфагена в мышечном экстракте впервые наблюдали Meyerhof и Lohmann (1928). Эти авторы нашли, что при получасовом хранении мышечного экстракта при 20° распадается значительная часть фосфагена; однако после прибавления гликогена или крахмала (и бикарбоната, необходимого для нейтрализации образующейся молочной кислоты) наблюдается почти полный ресинтез фосфагена.

Ресинтез фосфагена при гликолизе, по всей вероятности, объясняется следующим образом. Обильное фосфорилирование адениловой системы в процессе гликолиза сдвигает равновесие между адениловой системой и креатином (раздел I), вызывая переход фосфатных групп адениловой системы на креатин. Если при дефосфорилировании адениловой системы в результате нарушения равновесия между адениловой системой и фосфагеном происходит переэстерификация фосфатных групп фосфагена на адениловую систему, то при усиленном фосфорилировании последней за счет фосфопировиноградной кислоты и неорганического фосфата

(сопряженное фосфорилирование) во время гликолиза равновесие сдвигается в противоположном направлении, что и определяет переэстерификацию фосфатных групп адениловой системы на креатин; происходит синтез фосфагена за счет свободного креатина. Правильность этого представления доказывается тем, что синтез фосфокреатина из креатина за счет фосфатных групп фосфоглицериновой и фосфопировиноградной кислот (реакцию Parnas) можно осуществить в диализированном мышечном экстракте при условиях, исключающих гликолиз; обязательным условием этого синтеза является, однако, присутствие адениловой системы. Синтез фосфагена, как показали прямые исследования, складывается из двух переэстерификаций фосфата: 1) на адениловую систему и 2) с адениловой системы на креатин. Очевидно, адениловая система действует не только как кофермент распада, но и как кофермент ресинтеза фосфагена (Parnas, Baranowski и Reis, 1935).

Кроме креатина, акцептором фосфатной группы АТФ, как известно, служит и углевод, поэтому углевод и креатин конкурируют за фосфатные группы АТФ. Однако, как недавно экспериментально показали Needham и Lehmann (1937), в этой конкуренции преимущество оказывается на стороне креатина. Понятно, что фосфатные группы, получаемые адениловой системой в процессе переэстерификации или при сопряженном фосфорилировании, в присутствии свободного креатина связываются преимущественно последним и вместо накопления гексозофосфатов происходит синтез фосфагена.

Зная, что в присутствии избытка креатина адениловая система реагирует практически только с креатином, можно подсчитать максимальную эффективность гликолитического синтеза фосфагена.

Образование молочной кислоты из гликогена должно быть связано с большим синтезом фосфагена, чем гликолиз за счет гексозы, так как фосфорилиз служит косвенным источником синтеза фосфагена. При наиболее благоприятных условиях образование 2 молекул молочной кислоты из гликогена должно сопровождаться синтезом 3 молекул фосфагена из креатина и неорганического фосфата. Расчет таков: при фосфорилизе связывается 1 моль H_3PO_4 и образуется 1 моль гексозомонофосфата; для превращения последнего в гексозодифосфат адениловая система отдает один остаток фосфата; из гексозодифосфата образуются 2 молекулы фосфотриозы, при окислении которых в силу сопряжения связываются еще 2 молекулы H_3PO_4 . Превращаясь в 2 молекулы молочной кислоты, 2 молекулы фосфотриозы отдают фосфат адениловой системе. Таким образом, в процессах, ведущих к образованию 2 молекул молочной кислоты, адениловая система получила 3 «лишних» фосфатных группы (отдана — 1, присоединено — 4). Переэстерификация адениловой системы с креатином должна дать 3 молекулы фосфагена.

Если бы мы не учитывали сопряженного фосфорилирования, то результат был бы следующий: при образовании 2 молекул молочной кислоты синтезируется 1 молекула фосфагена. Этот вывод вытекает, например, из схем Parnas. При гликолитическом ресинтезе фосфагена в цельной мышце фактически получаются соотношения, близкие к выведенным нами здесь (см. также Needham и Pillai, 1937).

Описанный путь синтеза фосфагена (через фосфорилирование адениловой системы и переэстерификацию фосфата на креатин), повидимому, является единственным. Что касается реакций фосфорилированной адениловой системы, то они не исчерпываются описанными. Некоторые промежуточные оксидоредукции дыхания, подобно оксидоредукции при гликолизе, сопряжены с фосфорилированием адениловой системы. Неудивительно, что дыхание (в тех препаратах мышцы, где таковое имеется) является мощным фактором фосфорилирования адениловой системы, а следовательно, вызывает и ресинтез фосфагена.

3. Общая схема реакций в мышечном экстракте

Заканчивая настоящий раздел, мы попытаемся воспроизвести общую картину взаимосвязей химических реакций, протекающих в мышечном экстракте.

Все три разобранные выше реакции (гликолиз, распад адениловой системы, распад фосфагена) сокращенно представлены схемой 2.

Чтобы облегчить ознакомление со схемой, укажем следующее: замкнутый путь эфирносвязанного фосфата при гликолизе представлен на схеме реакциями III, IV и V; отмечены все 3 реакции фосфорилирования углевода (I, II и IV), отмечены необратимые превращения адениловой системы (VI и VII), а также равновесие между адениловой системой и фосфагеном (VIIIa и VIIIб). Рассматривая схему, мы убеждаемся, что во всех превращениях исключительную роль играет фосфат. В самом деле реакции I и II представляют связывание неорганического фосфата, реакция VI — отщепление фосфата, реакции III, IV, VIIIa и VIIIб — перенос фосфатной группы путем переэстерификации.

Обращает на себя внимание узловое положение адениловой системы, играющей роль связующего звена во всей системе реакций; связь между

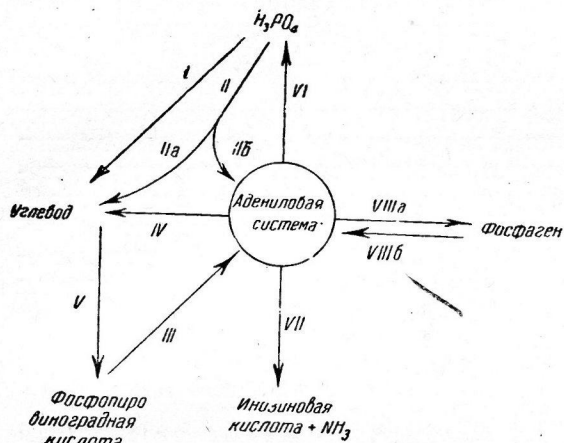


Схема 2. I—фосфорилирование, сопряженное с оксидоредукцией; II, IIa, IIб—фосфорилирование, сопряженное с оксидоредукцией; III—переэстерификация между фосфопировиноградной кислотой и адениловой системой; IV—фосфорилирование углевода путем переэстерификации; V—промежуточные превращения углевода при гликолизе; VI—отщепление H_3PO_4 ; VII—дезаминирование; VIIIa, VIIIб—равновесие между адениловой системой и фосфагеном

реакциями осуществляется путем передачи фосфорной кислоты. Адениловая система функционирует в качестве кофермента — переносчика фосфата как при гликолизе, так и при превращениях фосфагена. На основании всего изложенного складываются следующие представления о характере реакций, протекающих в мышечном экстракте. Переэстерификация между адениловой системой и углеводом (при которой адениловая система дефосфорилируется, а из углевода образуется гексозодифосфат) как бы пускает в ход гликолиз. Второй путь дефосфорилирования адениловой системы — гидролитическое отщепление неорганического фосфата, также имеет существенное значение для гликолиза, так как неорганический фосфат участвует в гликолизе (при сопряженном фосфорилировании). В то же время в результате этих реакций из АТФ образуются АДФ и АК — вещества, способные служить акцептором фосфатной группы (такие акцепторы необходимы для образований пировиноградной кислоты из фосфопировиноградной кислоты и для сопряженного фосфорилирования). Таким образом, двойной механизм дефосфорилирования адениловой системы не только пускает в ход гликолиз, но и создает условия, обеспечивающие значительную интенсивность гликолиза. Гликолиз со своей стороны обуславливает ресинтез, рефосфорилирование адениловой системы (за счет фосфата фосфопировиноградной кислоты и за счет «сопряженно» связываемого неорганического фосфата).

Мы видим, что распад адениловой системы пускает в ход процесс, приводящий к ресинтезу этой системы (ср. Энгельгардт, 1932).

Соотношения между распадом адениловой системы и фосфагеном представляются несколько иначе. В тех случаях когда гликолиз недостаточен для полного рефосфорилирования адениловой системы, потеря фосфата адениловой системой компенсируется за счет фосфатных групп фосфагена (в силу существования равновесия между адениловой системой и фосфагеном).

всякое дефосфорилирование адениловой системы вызывает быстрый переход фосфатных групп фосфагена на эту систему). Наоборот, при усиленном гликолитическом фосфорилировании адениловой системы равновесие сдвигается в противоположном направлении, фосфатные группы адениловой системы переходят на креатин (или аргинин), происходит ресинтез фосфагена. Таким образом, резерв лабильных фосфатных групп в виде фосфагена может расходоваться и вновь накапливаться в зависимости от интенсивности гликолитического фосфорилирования. Если же ни гликолиз, ни распад фосфагена не компенсируют дефосфорилирования адениловой системы, то образуется АК, которая дезаминируется и тем самым окончательно выводится из круговорота реакций.

Б. РЕАКЦИИ В ИЗОЛИРОВАННОЙ ЦЕЛЬНОЙ МЫШЦЕ¹

1. Мышца с выключенным гликолизом

Обзор химических реакций в мышечном экстракте был начат с изложения превращений адениловой системы и фосфагена, лишь затем мы обратились к гликолизу. Переходя к описанию реакций, протекающих в цельной мышце, целесообразно также начать с превращений адениловой системы и фосфагена, причем прежде всего необходимо остановиться на тех превращениях, которые имеют место в мышце при выключенном гликолизе.

Выключение гликолиза достигается отравлением мышцы фтористым натрием или иодацетатом. Если отравленная мышца не подвергалась длительному анаэробнозису или раздражению, то ее химический состав практически не отличается от состава нормальной мышцы. В ней, как и в нормальной мышце, 80—90% всего креатина связаны с фосфатом в фосфокреатин, адениловая система представлена практически только аденозинтрифосфатом.

Энергетическим источником при анаэробной работе отравленной мышцы является почти исключительно распад адениловой системы и фосфагена. Деятельность отравленной мышцы (например, серии одиночных сокращений) сопровождается прежде всего распадом фосфагена. В начале работы такой «алактидной» мышцы распад ведет преимущественно к появлению неорганического фосфата, частично же к синтезу гексозофосфорных эфиров, образующихся за счет гликогена. В дальнейшем, с нарастанием утомления начинает преобладать синтез гексозофосфорных эфиров, и образование неорганического фосфата прекращается.

В начале работы распад фосфагена является единственным процессом, который можно непосредственно обнаружить. После же израсходования значительной части запасов фосфагена наблюдается и дефосфорилирование АТФ. При более или менее полном распаде фосфагена и АТФ мышца впадает в окоченение.

В период развития окоченения в мышце происходят быстрое образование аммиака (дезаминирование АК), интенсивная эстерификация неорганического фосфата и накопление гексозодифосфата (Lundsgaard, 1930). В окоченевшей мышце, по данным Lundsgaard, гексозофосфаты на $\frac{3}{4}$ состоят из дифосфорного эфира.

Приведенные факты легко трактовать в свете гипотезы об единстве энзиматических механизмов, действующих в цельной мышце и в мышечном экстракте. В начале работы мышца содержит большой резерв фосфагена,

¹ В качестве объекта изучения обмена цельной изолированной мышцы до сих пор применяются почти исключительно мышцы лягушки. К этому объекту и относится почти весь приводимый ниже экспериментальный материал.

поэтому в силу существования известного нам равновесия между адениловой системой и фосфагеном адениловая система должна быть практически полностью фосфорилирована (там возможно только равновесие $АТФ \rightleftharpoons АДФ$, сильно сдвинутое в сторону АТФ). С истощением запаса фосфагена и связанным с этим ослаблением процесса рефосфорилирования, при непрекращающейся работе и дефосфорилировании адениловой системы, равновесие внутри последней сдвигается в сторону АДФ. Дальнейшая работа идет за счет распада АТФ и АДФ, которые превращаются в АК, последняя же быстро дезаминируется. Дезаминирование АК представляет последнюю экзотермическую реакцию, которая могла бы использоваться мышцей. Понятно, что окончательный распад и дезаминирование адениловой системы происходят именно во время развития окоченения мышцы.

Об единстве энзиматических механизмов цельной мышцы и мышечных экстрактов ярко свидетельствует следующий факт. Фосфоглицериновая кислота, прибавленная к перфузионной жидкости, сильно поддерживает деятельность изолированного сердца лягушки, отравленного моноиодуксусной кислотой и работающего при анаэробных условиях. Например, в контрольном опыте сердце останавливалось через 5 минут, при добавлении же фосфоглицериновой кислоты — через 30 минут работы (Parnas, Ostern и Mann, 1934, 1). Этот эффект фосфоглицериновой кислоты, по всей вероятности, зависит от способности этой кислоты рефосфорилировать адениловую систему, распадающуюся при работе. Выше было указано, что фосфоглицериновая кислота, компенсируя ресинтезом непрерывный распад адениловой системы, стабилизирует последнюю и в мышечном экстракте.

Процесс фосфорилирования гликогена неорганическим фосфатом с образованием гексозомонофосфата (фосфорилиз), по данным Негнауег и Cori (1934) и Cori и Cori (1936), имеет место в цельной мышце. При анаэробно-покоящейся мышце в ней образуется гексозомонофосфат (адреналин значительно ускоряет этот процесс). Определения показали, что количеству появившегося гексозомонофосфата довольно точно соответствует количество исчезнувшего неорганического фосфата. Прибавление моноиодуксусной кислоты не влияет на образование гексозомонофосфата в цельной мышце так же, как оно не влияет и на фосфорилиз в мышечном экстракте.

Указав на сходство химических процессов в цельной мышце и в экстракте, необходимо отметить и существенные особенности реакций в цельной мышце. Если в мышечном экстракте легко образуется гексозодифосфат, представляющий стабильный, накапливающийся продукт, то в цельной мышце при более или менее физиологических условиях невозможно констатировать наличие гексозодифосфата, там содержится только гексозомонофосфат. По всей вероятности, в мышце образование гексозодифосфата идет с такой же скоростью, как его дальнейшее превращение по пути гликолиза, и концентрация гексозодифосфата остается очень низкой. Известно, что в мышечном экстракте гексозомонофосфат легко превращается в гексозодифосфат, реагируя с АТФ. В цельной мышце налицо как гексозомонофосфат, так и АТФ, однако гексозодифосфата в норме не накапливается. Очевидно, образование гексозодифосфата из гексозомонофосфата и АТФ в цельной мышце не протекает так свободно, как в экстракте, а регулируется какими-то еще неизвестными факторами.

На основании того, что мышца, отравленная моноиодуксусной кислотой, использует фосфаген и адениловую систему в качестве источников энергии при работе, можно было бы сделать предположение, что работа мышцы станет невозможной только в результате полного распада этих веществ. В классических опытах Lundsgaard (1930, 1; 1932) это, действи-

тельно, и наблюдалось. Однако для изолированного сердца, работающего в анаэробных условиях при выключенном гликолизе, оказалось, что работа прекращается в тот момент, когда сердце еще не исчерпало всего запаса фосфагена и содержит значительное количество неразложенного АТФ. Особенно поучительны опыты, проведенные в условиях неполной асфиксии. Такие условия создаются в газовой среде, состоящей из азота с примесью, например, 10% кислорода. При таком парциальном давлении O_2 снабжение сердца кислородом оказывается недостаточным для длительного сохранения работоспособности в условиях отравления иодацетатом. Как показали Clark и Eggleton (1936), при недостаточном снабжении кислородом сердце работает всего в 2—3 раза дольше, чем при полной асфиксии (в чистом азоте). Увеличение работоспособности алактидного сердца в присутствии хотя бы незначительных количеств кислорода само по себе неудивительно; известно, что в мышечной ткани, отравленной иодацетатом, возможен ресинтез фосфагена, сопряженный с дыханием; в опыте Clark и Eggleton замечательно следующее: останавливаясь при неполной асфиксии, сердце, как оказалось, содержит такой же запас фосфагена и АТФ, как нормальное (неотравленное) сердце, продолжающее работать с полной интенсивностью при аэробных условиях. Другими словами, несмотря на остановку сердца, в нем содержится полный запас фосфагена и АТФ. В скелетной мышце, отравленной иодацетатом, при работе в атмосфере воздуха отмечается совершенно аналогичное явление. К моменту полного утомления мышцы разложенным оказывается далеко не весь фосфаген.

Казалось бы, мышца с выключенным гликолизом, заведомо содержащая необходимые энзиматические механизмы, должна обладать способностью расщепить фосфаген и, таким образом, использовать имеющийся энергетический резерв. Однако этого не происходит; фосфаген и АТФ остаются неразложенными, энергия — неиспользованной.

Из приведенных фактов нельзя сделать того вывода, что энергия распада АТФ и фосфагена вообще не имеет отношения к работе мышцы. Совершенно очевидно, что при строгом анаэробии и полном выключении гликолиза энергия мышечной работы целиком, или по крайней мере преимущественно, поставляется процессами распада АТФ и фосфагена. Наблюдения Clark, Eggleton и др. свидетельствуют о том, что запас фосфагена и АТФ, пополняемый в процессах ресинтеза, при некоторых условиях не может быть использован для работы мышцы.

Причина этого явления еще не исследована. Можно предполагать, что в цельной мышце дефосфорирующие ферменты не находятся в том активном состоянии, в котором мы их встречаем в мышечном экстракте. В частности, окислительные процессы, протекающие в мышце, может быть, тормозят их аналогично тому, как окислительные процессы по Lippmann инактивируют гликолитическую систему.

Можно так же думать и о пространственной разделенности субстратов и ферментов живой клетки. Как бы то ни было, рассматривая химические процессы, протекающие в мышце при работе, мы должны считаться с тем обстоятельством, что мобилизация резервных веществ мышцы представляет особый процесс, специфический для цельной мышцы. Этот процесс еще подлежит специальному исследованию.

2. Роль гликолиза при работе мышцы

Способность превращать углевод в молочную кислоту свойственна не всем мышцам. Мышцы некоторых беспозвоночных животных ни при каких обстоятельствах, в том числе и при работе, не образуют сколько-

нибудь значительных количеств молочной кислоты [Mythylus — по Gleister и Kerly, 1936; Ostorius — по Lohmann, 1936 (2)]. Поэтому гликолиз нельзя считать процессом, обязательным при работе мышц.

Химические процессы, протекающие в мышцах, неспособных к гликолизу из-за недостаточности энзиматической системы, точно соответствуют химическим процессам в мышцах, в норме способных к гликолизу, но отравленных иодацетатом или флуоридом. В обоих случаях ресинтез адениловой системы и фосфагена может осуществляться только за счет фосфорилирующих механизмов дыхания, анаэробный ресинтез лабильных фосфорных эфиров отсутствует.

Гликолиз можно рассматривать как дополнительный энергетический механизм, который может включаться в случаях анаэробнозиса или напряженной работы. Этот дополнительный механизм имеется у одних групп животных и отсутствует у других.

Хотя процессы гликолиза необязательны при мышечной работе, но у позвоночных животных гликолиз, связанный с работой, представляет чрезвычайно интенсивный процесс и по количеству освобождаемой энергии занимает первое место среди анаэробных энергетических реакций. Полное расщепление имеющегося в мышце АТФ дает 0,09 кал на 1 г мышцы, расщепление всего фосфагена — 0,23 кал, образование же молочной кислоты при работе, сопровождающейся накоплением 0,4% молочной кислоты, освобождает 1,2 кал на 1 г мышцы.

Образование молочной кислоты начинается не в момент сокращения мышцы. Например, в случае тетануса, происходящего при низкой температуре, гликолиз начинается через 1—2 секунды после начала тетануса (Lundsgaard, 1934). Раз начавшись, гликолиз продолжается в течение всего тетануса, а также в течение 0,5—5 минут после его прекращения («запаздывающий» гликолиз)¹ (Embden, Lehnartz и Henschel, 1927; Lundsgaard, 1931; Meyerhof и Schulz, 1931).

Что касается распада фосфагена, то в начале тетануса фосфаген распадается очень быстро. В этот период скорость распада фосфагена в нормальной мышце и в мышце с выключенным гликолизом примерно одинакова. В последующий период (продолжительного) тетануса распад фосфагена сильно замедляется, а после окончания тетануса часть (треть или больше) распавшегося фосфагена ресинтезируется (Nachmansohn, 1928; Meyerhof и Nachmansohn, 1930). Так как речь идет о работе мышцы при анаэробных условиях, то ресинтез, который происходит после тетануса, следует считать анаэробным ресинтезом — «анаэробной реституцией». «Анаэробная реституция» по времени совпадает с «запаздывающим» гликолизом и отсутствует в мышцах, отравленных монооксидом азота.

Нетрудно видеть, что описанные здесь факты хорошо согласуются со схемой химических превращений, установленной для мышечного экстракта. В начальный период тетануса распад фосфагена не сопровождается гликолизом и протекает с максимальной скоростью. Затем выступает гликолиз. Гликолитический ресинтез начинает частично компенсировать распад фосфагена и тем самым производит видимое замедление этого распада. Прекращение тетануса купирует интенсивный распад фосфагена, продолжающийся же гликолиз сопровождается синтезом фосфагена из продуктов его распада².

«Запаздывающий» гликолиз оказался весьма эффективным в отноше-

¹ Интересно отметить, что «запаздывающий» гликолиз происходит совершенно одинаково как в аэробных, так и в анаэробных условиях. Ясно, что «запаздывающий» гликолиз не есть следствие анаэробнозиса.

² Может быть, нелишне напомнить, что вероятный механизм ресинтеза фосфагена заключается в фосфорилировании адениловой системы и последующей переэстерификации с креатином.

нии ресинтеза фосфагена. По Lundsgaard (1934), 100% энергии «запасывающего» гликолиза используется при этом синтезе, причем на каждую молекулу молочной кислоты синтезируется около 2 молекул фосфагена. Это несколько больше того максимального синтеза фосфагена, который, согласно схеме может произвести гликолиз (ожидаемый синтез: 1,5 молекулы фосфагена на 1 молекулу молочной кислоты). Однако измерения Lundsgaard не отличаются большой точностью, поэтому возможно, что указанная разница случайна. В то же время нам еще недостаточно известен качественный и количественный состав промежуточных продуктов гликолиза, содержащихся в мышце в момент прекращения тетануса и после окончания «запасывающего» гликолиза. Это также мешает точно установить эффективность гликолитического ресинтеза фосфагена при «анаэробной реституции». В настоящий момент мы можем только сказать, что эффективность этого ресинтеза не на много отличается от того максимума, который можно ожидать на основании схемы гликолиза. 1

3. Химические реакции при анаэробном обмене

Старое положение концепции Hill-Meyerhof о том, что обмен покоя есть замедленный обмен работы, сохраняет все свое значение для анаэробного обмена мышцы¹. Начальный период анаэробного обмена характеризуется медленным, но все ускоряющимся гликолизом. Через 1—2 часа (в зависимости от температуры) гликолиз достигает максимальной скорости, с которой и продолжается в течение многих часов². В противоположность гликолизу распад фосфагена идет с максимальной скоростью именно в начальный период анаэробного обмена. В дальнейшем этот распад замедляется и, наконец, может совсем прекратиться, не дойдя до конца. Замедление и остановка распада фосфагена, повидимому, находятся в связи с гликолизом, так как происходит лишь в условиях, обеспечивающих непрерывающийся гликолиз. Если, например, нейтрализация молочной кислоты недостаточна, то гликолиз замедляется, распад же фосфагена доходит до конца. К этому распаду на его поздних стадиях присоединяется дефосфорилирование, а затем и дезаминирование адениловой системы.

Трактовка приведенных фактов не может показаться затруднительной. В начальный период анаэробного обмена мы имеем распад фосфагена (через адениловую систему). Гликолитическое рефосфорилирование креатина, вначале очень слабое, усиливается по мере усиления гликолиза. В последующий период анаэробного обмена видимый распад фосфагена прекращается и наступает состояние, которое принято называть *steadystate*. Постоянство содержания фосфагена в этот период, вероятно, основано на полной компенсации распада фосфагена гликолитическим ресинтезом.

Вполне возможно, однако, что при *steady state* анаэробного обмена фосфаген не принимает никакого участия в круговороте веществ. Если в мышце между адениловой системой и фосфагеном имеется истинное равновесие и фосфаген реагирует только с адениловой системой, то при *steady state*, когда не происходит видимых изменений ни фосфагена, ни адениловой системы, цикл может сводиться только к фосфорилированию и рефосфори-

¹ Для аэробного обмена это, повидимому, не так (Белицер, Фальк и Зюкова, 1937, (1); Белицер, 1937).

² Ослабление гликолиза, наступающее при очень продолжительном анаэробном обмене, зависит в первую очередь от подкисления, вызванного молочной кислотой. Понятно, что длительность гликолиза находится в прямой зависимости от щелочного резерва мышцы и окружающей среды.

Изолированная мышца, находящаяся в газовом пространстве, способна накопить 400—800 мг% молочной кислоты.

Максимальное количество молочной кислоты в мышце (*Milchsäuremaximum*) варьирует в зависимости от физиологического состояния мышцы (сезона и т. д.)

лированию адениловой системы, тогда как фосфаген, находясь в равновесии с неизменной адениловой системой, должен оставаться вне превращений. Равновесие между фосфагеном и адениловой системой в принципе должно соответствовать тому равновесию, которое наступает в системах, где перестерификации являются единственными реакциями (например, в диализированном и «состарившемся» экстракте), с той разницей, что в мышце при steady state постоянство адениловой системы основано не на отсутствии процесса дефосфорилирования, а на его компенсации ресинтезом.

Возникает вопрос, в силу каких причин гликолиз ускоряется в начале анаэробнозиса? По данным Meyerhof (1921), с увеличением концентрации неорганического фосфата увеличивается скорость гликолиза в измельченной мышце. Наши опыты (Белицер, 1938) показали, что гликолиз измельченной мышцы, находящейся в фосфатной среде, усиливается при прибавлении креатина. Meyerhof (1937) показал, что образование молочной кислоты из гексозодифосфата чрезвычайно сильно ускоряется прибавлением креатина.

Таким образом, фосфат и креатин, накапливаясь при распаде фосфагена, оказывают на мышечный гликолиз активирующее действие; за счет этого и можно отнести усиление гликолиза в начале анаэробнозиса мышцы. Чем дальше идет распад фосфагена, тем больше активируется гликолиз. Вместе с ускорением гликолиза ускоряется и гликолитический ресинтез фосфагена (вернее, рефосфорилирование адениловой системы), скорость же распада фосфагена уменьшается по мере уменьшения его концентрации. В силу этих двух причин компенсация дефосфорилирования рефосфорилированием становится все более и более полной, пока, наконец, не наступает steady state.

Подобные соотношения не являются исключением. Усиление «первичных распадов» в живой клетке, как правило, приводит к ускорению ресинтезирующих реакций. В принципе это всегда должно вести к установлению steady state¹. На общность подобных соотношений впервые указал Энгельгардт (1932).

В связи с вопросом о регуляции интенсивности гликолиза в цельной мышце надо заметить, что только что описанный механизм активации гликолиза (продуктами распада фосфагена) сам по себе недостаточен для объяснения чрезвычайно интенсивного гликолиза, связанного с тетанусом. Максимальная скорость анаэробного гликолиза покоящейся мышцы примерно в 1 000 раз меньше скорости гликолиза при тетанусе. С физиологической точки зрения нам понятна эта бурная реакция в момент напряженной работы, но каковы непосредственные причины этой колоссальной активации, мы не знаем. Даже при одной и той же степени распада фосфагена покоящаяся мышца гликолизует несравненно медленнее, чем работающая. Здесь, очевидно, проявляются какие-то особые механизмы регуляции мышечного гликолиза. Несмотря на очевидную важность этих механизмов, они до сих пор еще не изучаются.

В качестве одного из возможных предположений мы можем допустить, что в покоящейся мышце преобладающая часть ферментов или коферментов находится в неактивной форме и как-то активируется в момент возбуждения. Можно также предположить, что участники энзиматических превращений разделены в покоящейся мышце и контакт между ними происходит при возбуждении.

4. Реакции, не предусматриваемые схемой

[Пытаясь воссоздать общую картину химических превращений в мышце, мы должны учитывать, что, наряду с известными нам процессами, в мышце, по всей вероятности, имеются и другие анаэробные энергетические реак-

¹ Практически steady state достигается далеко не всегда. Кроме того, надо учитывать, что всякое реальное steady state является относительным.

ции, о природе которых мы еще ничего не знаем. На существование таких реакций указывает целый ряд данных. Gemmill (1932) исследовал анаэробную работу мышц, «обедненных» гликогеном («обеднение» достигалось воздействием инсулина). Общее количество анаэробной работы, производимой такими мышцами, было довольно значительно и не покрывалось энергией учитываемых химических процессов (распадом фосфагена, распадом АТФ и гликолизом).

В мышечном экстракте также показано существование неизвестного энергетического источника: часть образующегося там тепла не может быть приписана учитываемым реакциям (Meyerhof, 1930). Наконец, прирост осмотического давления, сопровождающего процессы расщепления в мышце при работе, оказался больше того прироста, который можно было бы ожидать на основании химических определений. Следовательно, фактическое увеличение общего количества молекул превосходит то увеличение, которое дают известные нам реакции расщепления (Meyerhof и Grollman, 1931).

Таким образом, согласно косвенным данным, мышца содержит еще неизвестное энергетическое вещество (или вещества). Но и известные нам вещества в условиях цельной мышцы, повидимому, могут реагировать своеобразными путями. Указания на особенности путей превращения АТФ в неповрежденной мышце даны советским биохимиком Д. Д. Фердманом (Фердман и Фейншмидт, 1935; Фердман, Фейншмидт и Дмитриенко, 1936; Фердман и Фейншмидт, 1936; Фердман и Окунь, 1936; Фердман, 1936). Для мышц лягушки как *in situ*, так и *in vitro* этот автор установил, что при работе во фракции легко гидролизующегося фосфата мышцы происходят существенные изменения. Обычно принимают, что весь легко гидролизующийся фосфат (т. е. фосфат, отщепляющийся при 7-минутном гидролизе при 100° в *n* HCl) относится к АТФ. Известно, что АТФ не расщепляется ферментом, действующим на неорганический перифосфат, — «пирофосфатазой». Фердман нашел, что при мышечной работе часть фосфата легко гидролизуемой фракции становится доступной для пирофосфатазы, хотя общее количество фосфата этой фракции может и не измениться. Так как пирофосфатаза считается ферментом, специфически установленным на неорганический пирофосфат, и последний при кислотном гидролизе так же легко расщепляется, как пирофосфатная группа АТФ, то было сделано заключение об отщеплении неорганического пирофосфата от АТФ при мышечной работе. Отщепление пирофосфатной группы от АТФ должно приводить к образованию АК. Фердман и его сотрудники (Фердман, Фейншмидт и Дмитриенко, 1936) произвели определения АК в покоящихся и утомленных мышцах лягушки. Покоящиеся мышцы оказались практически свободными от АК, что согласуется с данными Lohmann и Schuster (1934) и школы Parnas; наоборот, в утомленных мышцах адениловая кислота была обнаружена, причем в количествах, примерно эквивалентных образовавшемуся неорганическому пирофосфату. Фердман и его сотрудники, далее, показали, что при аэробном отдыхе неорганический пирофосфат и АК исчезают, АТФ ресинтезируется. Таким образом, по Фердману, мышечная работа сопровождается расщеплением АТФ на АК и неорганический пирофосфат, отдых — ресинтезом АТФ.

Исследования Фердмана подверглись резкой критике со стороны Parnas. Последний, однако, до сих пор не представил таких экспериментальных данных, которые могли бы опровергнуть фактический материал работ Фердмана; уязвимой оказалась лишь трактовка этого материала. Слабо доказанным пунктом в концепции Фердмана является утверждение об образовании неорганического пирофосфата; это вещество не было доказано специфическими химическими реакциями или выделено в чистом виде, полагаться же на специфичность фермента пирофосфатазы предста-

вляется рискованным. Umschweif и Gibaylo (1937) в лаборатории Parnas показали, что в безбелковых экстрактах из утомленной мышцы, где, по Фердману, должен содержаться неорганический пирофосфат, прибавление Pb свинца в кислой среде ($\text{pH}=1,6$) не дает образования осадка, хотя эта реакция может служить чувствительной пробой на присутствие неорганического пирофосфата и синтетический пирофосфат, прибавленный к мышечному экстракту, дает эту реакцию. В самое последнее время Фердману (1937) удалось показать непригодность реакции Umschweif и Gibaylo для обнаружения пирофосфата, образующегося из АТФ. Вопрос об образовании пирофосфата остается спорным. Если будет доказано, что пирофосфат в мышцах действительно не образуется, то трактовку фактических данных Фердмана придется изменить. Не исключено, что во время мышечной работы за счет легко отщепляемых фосфатных групп АТФ синтезируется неизвестный еще фосфорный эфир. Во всяком случае данные Фердмана указывают на существование в мышце нового пути дефосфорилирования адениловой системы, отличного от гидролиза и переэстерификации с углеводом и креатином¹.

Найденное Фердманом образование АК во время мышечной работы представляет большой интерес. Известно, что в мышечном экстракте накопление сколько-нибудь значительных количеств АК невозможно из-за присутствия там очень активного дезаминирующего фермента. Очевидно, в цельной мышце такое накопление АК возможно, что вполне согласуется с представлением о разделенности ферментов и субстратов в живой клетке.

Разделяя позицию Фердмана в его споре с Parnas, мы, однако, не можем согласиться с некоторыми заключениями Фердмана. Этот автор (Фердман, 1936) отвергает всякое значение для цельной мышцы тех взаимосвязей между отдельными химическими процессами, которые были вскрыты на мышечных экстрактах и обычно представляются в виде схем. Применение этих схем к процессам в цельной мышце Фердман считает возможным лишь в том случае, если удастся доказать существование отдельных промежуточных реакций непосредственно на неповрежденной мышце. Вряд ли можно согласиться с этим требованием. Такие реакции, как переэстерификация фосфатных групп фосфагена или фосфопировиноградной кислоты на адениловую систему, будучи именно промежуточными реакциями физиологически важных химических превращений, могут быть выявлены только при нефизиологических условиях и, точнее, при таких условиях, когда в результате нарушения целостности энзиматических систем промежуточные этапы становятся конечными реакциями. Указания на то, что известные нам промежуточные процессы имеют место и в неповрежденной мышце, могут быть только косвенными. Данные, приведенные в предыдущих разделах, показывают, что, благодаря схеме, выработанной при изучении экстрактов, можно дать более или менее стройное объяснение течения и последовательности распадов и ресинтезов, происходящих в цельной мышце; нам кажется, что более прямых доказательств единства энзиматических механизмов в настоящее время требовать нельзя. Если дезаминаза адениловой кислоты в цельной мышце не так легко находит доступ к своему субстрату, как в мышечном экстракте, если дефосфорилирование адениловой системы в цельной мышце не исчерпывается теми реакциями, которые (до сих пор) были обнаружены в ферментных препаратах, то отсюда еще нельзя заключить о полной неприменимости схемы энзиматических процессов для цельной мышцы.

¹ Отщепление неорганического фосфата из адениловой системы также вряд ли исчерпывается процессом гидролиза, описанным выше. Косвенные данные указывают на существование другого пути отщепления фосфата; этот путь является более сложным и, возможно, осуществляется при участии козимазы.

Итак, представляется наиболее вероятным, что схема применима для цельной мышцы, но не достаточна для понимания всех закономерностей, свойственных химическим процессам в цельной мышце.

5. Вопрос о первичном источнике энергии при мышечном сокращении

Вопрос о природе реакции, являющейся непосредственным энергетическим источником мышечного сокращения, до сих пор остается открытым. Уже давно было ясно, что такой реакцией не может быть дыхание (роль дыхания, по всей вероятности, заключается в ресинтезе гликогена, адениловой системы и фосфагена). Долгое время за вероятный источник сокращения считали гликолиз. Но после того как Lundsgaard [1930 (1)] показал, что мышцы, отравленные монооксиугольной кислотой, способны производить довольно значительную работу без образования молочной кислоты, эта точка зрения оказалась несостоятельной. На место гликолиза был выдвинут распад фосфагена, гликолиз же был признан энергетическим источником «анаэробного отдыха» (Lundsgaard, 1931). Однако и это представление вскоре пришлось оставить. «Гидролиз» фосфагена, как видно из изложенного выше, складывается из двух этапов: дефосфорилирования фосфагена путем переноса фосфатной группы на адениловую систему и последующего гидролитического дефосфорилирования адениловой системы. Фосфаген непосредственно участвует лишь в первом из этих этапов — в переэстерификации (Lohmann, 1934). Будучи термонеutralным (см. первую часть), этот этап не может служить источником энергии. Энергия освобождается во втором этапе, при дефосфорилировании адениловой системы. Этот распад можно было бы рассматривать в качестве непосредственного энергетического источника мышечной работы. Однако и это предположение встречает возражения. Распад адениловой системы — фосфагена, как полагает Lohmann [1936 (1)], не может быть энергетической основой ни для процесса сокращения, ни для процесса расслабления мышцы, так как «запаздывающее» разложение фосфагена при анаэробной работе алактидных мышц происходит после того, как закончилось расслабление мышцы. Нам лично этот довод не кажется решающим. Можно предположить, что распад адениловой системы сопровождает расслабление мышцы, являясь энергетическим источником для этого процесса (ср. Зубков, 1935), распад, продолжающийся и после расслабления, может быть свойствен только алактидным мышцам. Однако надо признать более вероятным, что дефосфорилирование адениловой системы не связано непосредственно с работающими механизмами мышцы, а подобно гликолизу лишь косвенно служит источником их «зарядки». Об этом свидетельствует следующее наблюдение Lundsgaard (1934). Если мышца, отравленная иодацетатом, при анаэробной работе начала утомляться, что выразилось в уменьшении развиваемого ею напряжения, то секундный перерыв не сказывается на величине напряжения, развиваемого при последующем тетанусе; после же перерыва в несколько минут (при пребывании в тех же анаэробных условиях) развиваемое мышцей напряжение значительно увеличивается. Налицо анаэробный отдых мышцы с выключенным гликолизом. Этот отдых, по всей вероятности, связан с «запаздывающим» дефосфорилированием адениловой системы и фосфагена. Это дефосфорилирование, происходящее после расслабления мышцы, очевидно, приводит к частичному восстановлению ее работоспособности.

Непосредственным источником энергии сокращения мышцы, может быть, служить еще неизвестная химическая реакция или изменение состояния мышечной структуры (Ritchie, 1933; Parnas, 1934), или, наконец,

то и другое одновременно (изменение состояния структуры, существенным методом которого является химическая реакция).

В свое время Embden предполагал, что работа мышцы непосредственно связана с обратимым отщеплением аммиака от АК. По этому поводу Lohmann [1936 (2)] указывает, что мышцы некоторых беспозвоночных животных вообще не дезаминируют АК, поэтому сокращение во всяком случае не всегда связано с отщеплением аммиака. Предполагавшаяся Embden обратимость дезаминирования АК решительно оспаривается Parnas.

Можно считать достаточно твердо установленным, что при мышечной работе распад АТФ предшествует остальным известным в настоящее время анаэробным энергетическим реакциям. Распавшийся АТФ ресинтезируется прежде всего за счет фосфагена. В дальнейшем активизируется гликолиз, и гликолитический ресинтез АТФ начинает играть значительную роль (ср. ресинтез АТФ в мышечном экстракте).

Фосфаген является первым, наиболее быстро мобилизуемым резервом для ресинтеза АТФ. Гликолитический ресинтез вступает значительно позднее, протекает более медленно, хотя по общему количеству ресинтезированного АТФ превосходит ресинтез за счет фосфагена (еще больше запаздывает дыхательный ресинтез АТФ, в количественном отношении играющий наибольшую роль; лишь дыхание приводит к полному ресинтезу АТФ и фосфагена)¹.

Состояние вопроса о связи энергетических реакций с работой мышцы мы можем резюмировать следующим образом. Все три изученные до сих пор анаэробные энергетические реакции (гликолиз, распад фосфагена, распад АТФ) служат источниками энергии при мышечной работе, однако ни одна из этих реакций не связана непосредственно с сокращением, все они более или менее косвенно служат для «зарядки работающего механизма» мышцы. Гликолиз и распад фосфагена являются лишь факторами ресинтеза адениловой системы, распад последней более непосредственно связан с «зарядкой работающего механизма». Природа этого механизма все еще остается неизвестной.

ЛИТЕРАТУРА

1. A u b e l E. u. E. S i m o n, *Biochem. Z.*, **276**, 309, 1935.—2. Белицер В. А., *Успехи современной биологии*, **5**, 709, 1936.—3. Белицер В. А., *Природа*, № 6, 53, 1937.—4. Белицер В. А., Зюкова М. А. и Фалок А. Я., *Биохимия*, **2**, 38, 1937.—5. Белицер В. А., *Биохимия*, № 1, 1938.—6. Браунштейн А. Е. и Вышепан Е. Д., *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, **3**, 75.—7. Clark A. J. a. Eggleton M. D., *Quart. J. Exper. Physiol.*, **26**, 119, 1936.—8. Cori G. T. a. Cori C. F., *J. Biol. Chem.*, **116**, 119, 1936.—9. Cori C. F. a. Cori G. T., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **34**, 702, 1936.—10. Cori G. T. a. Cori C. F., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **36**, 119, 1937.—11. Dische Z., *Biochem. Z.*, **280**, 248, 1935.—12. Embden G., Lehnartz E. u. Henschel H., *Z. f. physiol. Chem.*, **165**, 255, 1927.—13. Embden G. u. Jost H., *Z. f. physiol. Chem.*, **230**, 69, 1934.—14. Энгельгардт В., *Biochem. Z.*, **251**, 343, 1932.—15. Euler H., Adler E. u. Kurnig S., *Z. f. physiol. Chem.*, **242**, 215, 1936.—16. Euler H., Adler E., Günther G. u. Hellström H., *Z. f. physiol. Chem.*, **245**, 217, 1936.—17. Euler H., Adler E., Günther G. u. Vestin R., *Z. f. physiol. Chem.*, **247**, 127, 1937.—18. Euler H. u.

¹ Eggleton отметил, что быстро реагирующие мышцы содержат наибольшее количество фосфагена. Белые скелетные мышцы особенно богаты фосфагеном, красные скелетные мышцы несколько уступают им, сердечная мышца значительно беднее фосфагеном и, наконец, гладкие мышцы содержат его очень мало. Ресинтез АТФ за счет фосфагена, как известно, протекает чрезвычайно быстро, что, повидимому, имеет большое значение при напряженной кратковременной работе. Распад мышечного фосфагена можно ускорить или замедлить, действуя на мышцу определенными ядами. Кураре и нитраметилоксиламмоний — вещества, увеличивающие хронаксию, замедляют распад фосфагена, вератрин уменьшает хронаксию и ускоряет распад фосфагена [Nachmansohn, 1929 (1) (2)]. Механизм воздействия этих ядов на обмен мышцы неясен.

- Schlenk F., Z. f. physiol. Chem., 246, 64, 1937.—19. Фердман Д. Л., Успехи современной биологии, 5, 759, 1936.—20. Фердман Д. Л., Доклад на VII съезде физиологов в Тбилиси, 1937.—21. Фердман Д. Л. и Фейншмидт О., Biochem. Z., 277, 203, 1935.—22. Фердман Д. Л. и Фейншмидт О., Biochem. Z., 284, 63, 1936.—23. Фердман Д. Л., Фейншмидт О. и Дмитренко М., Biochem. Z., 284, 63, 1936.—24. Фердман Д. Л. и Окунев З. М., Украинский биохимический журнал, 9, 863, 1936.—25. Gemill Ch. L., Biochem. Z., 246, 319, 1932.—26. Geiger A., Biochem. J., 29, 811, 1935.—27. Glaister D. u. Kerly M., J. Physiol., 87, 56, 1936.—28. Hegnauer A. H., Fischer R. E., Cori G. T. u. Cori C. F., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 32, 1075, 1935.—29. Hegnauer A. H. u. Cori G. T., J. Biol. Chem., 105, 691, 1934.—30. Lehmann H., Biochem. Z., 281, 272, 1935.—31. Lehmann H., Biochem. Z., 286, 336, 1936.—32. Lehmann H. u. Needham D. M., Biochem. J., 31, 329, 1937.—33. Lennerstrand A., Biochem. Z., 289, 104, 1936.—34. Lennerstrand A., Naturw., Nr. 22, 347, 1937.—35. Lennerstrand A. u. Runnström J., Bioch. Z., 283, 12, 1935.—36. Lohmann K., Biochem. Z., 254, 381, 1932.—37. Lohmann K., Biochem. Z., 262, 152, 1933.—38. Lohmann K., Biochem. Z., 271, 264, 1934.—39. Lohmann K., Biochem. Z., 282, 120, 1935.—40. Lohmann K., Biochem. Z., 282, 109, 1935.—41. Lohmann K., l. Oppenheimer's Handbuch d. Biochemie, Ergänzungswerk, 3, 351, 1936.—42. Lohmann K., Biochem. Z., 286, 28, 1936.—43. Lohmann u. Schuster Ph., Biochem. Z., 272, 24, 1934.—44. Lundsgaard E., Biochem. Z., 217, 162, 1930.—45. Lundsgaard E., Biochem. Z., 227, 51, 1930.—46. Lundsgaard E., Biochem. Z., 233, 322, 1931.—47. Lundsgaard E., Biochem. Z., 269, 308, 1934.—48. Mann T., Biochem. Z., 277, 380, 1935.—49. Mawson C. A., Biochem. J., 30, 1592, 1936.—50. Meyerhof O., Pflüger's Arch., 188, 114, 1921.—51. Meyerhof O., Biochem. Z., 178, 395, 1926.—52. Meyerhof O., Die chemischen Vorgänge im Muskel, Berlin, 1930.—53. Meyerhof O., Успехи современн. биол., 5, 375, 1936.—54. Meyerhof O., Naturw., 26/27, 443, 1937.—55. Meyerhof O. u. Kiessling W., Biochem. Z., 281, 249, 1935.—56. Meyerhof O. u. Kiessling W., Z. Biochem. Z., 283, 83, 1935.—57. Meyerhof O., Kiessling W. u. Schulz W., Biochem. Z., 292, 25, 1937.—58. Meyerhof O. u. Lohmann K., Biochem. Z., 196, 22, 1928.—59. Meyerhof O. u. Lohmann K., Biochem. Z., 253, 431, 1932.—60. Meyerhof O. u. Grollmann A., Biochem. Z., 241, 23, 1931.—61. Meyerhof O. u. Schulz W., Biochem. Z., 236, 54, 1931.—62. Meyerhof O., Schulz W. u. Schuster Ph., Biochem. Z., 293, 309, 1937.—63. Meyerhof O. u. Ohlmeyer P., Biochem. Z., 290, 334, 1937.—64. Nachmansohn D., Biochem. Z., 196, 73, 1927.—65. Nachmansohn D., Biochem. Z., 213, 262, 1929.—66. Nachmansohn D., Med. Klin., Nr. 42, 1929.—67. Needham D. M. u. Pillai R. K., Biochem. J., 31, 1837, 1937.—68. Negebin E. u. Haas E., Biochem. Z., 282, 206, 1935.—69. Nilsson R., V. Akad. Arkiv f. Kemi, 10, A, Nr. 7, 1930.—70. Nilsson R., Biochem. Z., 258, 198, 1933.—71. Ohlmeyer P. u. Ochoa S., Biochem. Z., 293, 338, 1937.—72. Ostern P. u. Baranowski T., Biochem. Z., 281, 157, 1935.—73. Ostern P. u. Guthke J. A., C. r. soc. biol., 121, 282, 1936.—74. Ostern P., Guthke J. A. u. Terszakowec J., Z. f. physiol. Chem., 243, 9, 1936.—75. Ostern P. u. Mann T., Biochem. Z., 272, 64, 1934.—76. Ostern P. u. Mann T., Biochem. Z., 275, 74, 1934.—77. Ostern P. u. Mann T., Biochem. Z., 275, 163, 1935.—78. Ostern P. u. Baranowski T., C. r. Soc. biol., 120, 307, 1935.—79. Baranowski T. u. Reis J., Biochem. Z., 279, 85, 1935.—80. Mochnacka J., C. r. Soc. biol., 123, 1173, 1936.—81. Ostern P., Bull. soc. chim. Biol., 18, 1471, 1936.—82. Runnström I., Lennerstrand A. u. Borei H., Biochem. Z., 271, 15, 1934.—83. Schaffner A., Berl. H. u. Bauer E., Z. f. physiol. Chem., 234, 146, 1935.—84. Schaffner A., Bauer E. u. Berl. H., Z. f. physiol. Chem., 232, 213, 1935.—85. Schaffner A. u. Berl. H., Z. f. physiol. Chem., 238, 111, 1936.—86. Szent-Györgi A., Z. f. physiol. Chem., 236, 1, 1935.—87. Umschweif B. u. Gybailo K., Z. f. physiol. Chem., 246, 163, 1937.—88. Warburg O., Christian W. u. Greise A., Biochem. Z., 282, 157, 1935.—89. Warburg O. u. Christian W., Biochem. Z., 285, 156, 1936.—90. Warburg O. u. Christian W., Biochem. Z., 286, 81.—91. Warburg O. u. Christian W., Biochem. Z., 287, 291.—92. Зубков А. А., Архив биологических наук, 28, 597, 1935.—93. Zeile K., Z. f. physiol. Chem., 236, 263, 1935.

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ТОРМОЖЕНИЯ
СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ

Д. С. Воронцов

Из физиологической лаборатории Киевского
медицинского института

Поступила в редакцию 30.XII.1937 г.

В предыдущем сообщении («Физиологический журнал СССР», XXII, 318, 1937) по этому вопросу я изложил свои соображения о механизме пессимума и описал некоторые опыты, которые поясняли и подкрепляли мою мысль. Основным в этих опытах было то, что короткий перерыв пессимального раздражения нерва вызывает кратковременное сокращение мышцы, напоминающее одиночное сокращение или начальное сокращение при сильном пессимуме. В данном сообщении описываются опыты, имевшие своей целью электрофизиологическим путем подробнее выяснить природу этого явления.

Нужно указать, что эффект короткого перерыва пессимального раздражения наблюдал прежде всего сам Введенский. Он применял такие перерывы для исследования возбудимости мышцы в различные стадии развития пессимума, и на его кривой № 30 видно, что в начале пессимального раздражения перерыв его вызывает крутое опускание кривой, а возобновление дает крутой подъем до прежней высоты или даже выше, тогда как такие же перерывы во время полного пессимума дают вздрагивания мышцы наподобие одиночного сокращения. Беритов указывает, что возобновление пессимального раздражения после его короткого перерыва усиливает или только первый ток после перерыва, либо ряд токов действия мышцы, которые затем постепенно уменьшаются до первоначальной (до перерыва) величины (рис. 27 и 28 его статьи).

Опыты свои я ставил очень просто. Мышца нервно-мышечного препарата отводилась большей частью двуфазно к струнному гальванометру неполяризующимися электродами ($Zn-ZnSO_4$ — глина-ватный или шерстяной фитиль, смоченный рингеровским раствором). В этом исследовании я пользовался исключительно киевской моделью струнного гальванометра (Института гигиены труда и профзаболеваний), которая, несмотря на свои чисто технические недостатки, по чувствительности не только не уступает эдельмановской модели, но превосходит ее. Вместе с токами действия регистрировалось и изотоническое сокращение мышцы. Нерв раздражался индукционными ударами частотой 100, 200 и 250 ударов в секунду (прерыватели — камертоны). Перерыв тетанизации нерва производился коротеньким прекращением нажатия на плечо двойного ключа Гельмгольца, служившего для замыкания во вторичной цепи индуктора. Были исследованы следующие мышцы: *gastrocnemius*, *sartorius*, *semitendinosus*, *tibialis anticus longus* при раздражении n. *ischiadici*.

При пессимальном раздражении нерва токи действия мышцы довольно скоро после начала тетанизации обнаруживают постепенное уменьшение, которое идет тем быстрее, чем чаще и сильнее раздражение. При частых раздражениях (200—250) вместе с тем ритм токов действия становится неправильным: некоторые токи действия совсем выпадают, другие становятся незначительными по своей величине, остальные токи действия, неодинаковые по своей величине, в разные моменты тетанизации обнаруживают неодинаковый ритм. Это явление очень хорошо представлено на электрограммах Беритова. При более редких раздражениях (100 в 1 се-

кунду) токи действия тоже постепенно уменьшаются, но это уменьшение, во-первых, идет не так быстро, во-вторых, ритм раздражения воспроизводится токами действия и тогда, когда последние становятся очень малыми. Очень часто при 100 раздражениях в 1 секунду наблюдается «двойной» ритм, т. е. происходит правильное чередование высоких токов действия с низкими. Двойной ритм никогда не держится очень долго при длительном раздражении. Высокие токи могут постепенно уменьшаться, а низкие увеличиваться, так что и те, и другие сравниваются по своей величине и двойной ритм исчезает, а затем может вновь появиться.

Давно уже было обращено внимание на то, что нет строгой прямой зависимости между величиной токов действия и сокращением мышцы. В моих опытах это несоответствие я наблюдал на каждом шагу. Кроме того, я заметил, что соотношение между токами действия и сокращением бывает неодинаково в различные периоды пессимального аффекта. Смело можно высказать такое правило: токи действия мышцы при пессимальном раздражении уменьшаются гораздо быстрее, чем величина тетанического сокращения. Токи действия могут уменьшиться в несколько раз, тогда как кривая мышечного сокращения опускается лишь на незначительную величину. А иногда кривая сокращения продолжает еще возрастать и тогда, когда токи действия уже значительно уменьшились. Значительное уменьшение сокращения наступает уже тогда, когда токи действия становятся очень малыми.

Как я уже указывал в предыдущем сообщении, кратковременный перерыв пессимальной тетанизации дает различные эффекты в зависимости от того, в какие периоды развития пессимума производится перерыв. В начале пессимального эффекта короткий перерыв либо не оказывает никакого действия на миограмму, либо вызывает ее падение. При хорошо выраженном пессимуме такой перерыв дает значительный подъем кривой типа одиночного сокращения.

Токи действия же испытывают одинаковые изменения при перерыве пессимальной тетанизации независимо от того, когда этот перерыв производится, если только токи действия обнаруживают пессимальный эффект, т. е. заметное их уменьшение. В ответ на короткий перерыв пессимального раздражения нерва первый после перерыва ток действия мышцы обнаруживает значительное увеличение и может достигать такой же величины, какую он имел в самом начале пессимального раздражения. Это усиление захватывает обычно и второй, а иногда и третий ток действия после перерыва, но каждый последующий ток действия обнаруживает гораздо меньшее усиление, чем предыдущий ток, так что они представляют собой круто нисходящую лестницу.

На рис. 1 представлена часть электрограммы *gastrocnemii* при пессимальном раздражении нерва ритмом 100 ударов в 1 секунду через 1 секунду после его начала. Токи действия к этому времени уменьшились в 4 раза. Миограмма при ее начальной высоте в 30 мм опустилась к этому времени на 4 мм. После перерыва тетанизации длительностью в 0,09 секунды первый ток действия достиг почти такой же величины, какую он имел в самом начале тетанизации, второй оказался почти в 2 раза меньше первого, а третий и последующие были равны между собой и оказывались лишь незначительно больше токов действия перед перерывом. Такие же перерывы в более поздней стадии тетанизации этого препарата давали аналогичный результат, однако увеличение первого тока действия после перерыва не достигало такой большой величины, но все-таки он оказывался в 7—8 раз больше, чем ток действия до перерыва. Несмотря на такое значительное увеличение первого тока действия после тетанизации, миограмма не обнаруживает соответствующего подъема как при первом перерыве, так и при последующих перерывах в этом наблюдении.

Иначе дело обстоит в тех случаях, когда под влиянием пессимального раздражения сильно уменьшаются не только токи действия, но и величина сокращения, когда миограмма опускается наполовину своей начальной величины и более. Тогда короткий перерыв тетанизации вызывает обычное усиление первых после перерыва токов действия, но вместе с тем

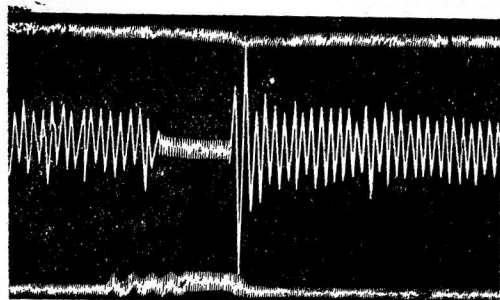


Рис 1. Gastrocnemius, двухфазное отведение. Перерыв пессимальной тетанизации через 1" после ее начала. Первая фаза тока действия после перерыва прикрыта ординатой, верхушка ее лежит вне рисунка. Сверху вниз: миограмма и отметчик раздражения

вернее, по-разному относится к импульсам возбуждения в разные периоды пессимальной реакции. В начале пессимальной реакции, когда он вызывает значительное, почти максимальное укорочение мышцы, несмотря на большое ослабление возбуждательных импульсов, усиление этих импульсов не оказывает почти никакого влияния на деятельность сократительного механизма. Напротив, когда сократительный механизм в значительной мере ослабляет свою деятельность, усиление возбуждательных импульсов ведет к усилению сокращения. Однако я не могу углубиться в вопрос о соотношении между возбуждательными импульсами и сократительным механизмом, поскольку я не пользовался изометрической регистрацией сокращения мышцы, которая только и может дать количественное выражение деятельности сократительного механизма мышцы.

Следующий важный вопрос, на котором необходимо остановиться, это зависимость увеличения первых и последующих после перерыва пессимальной тетанизации токов действия от длительности этого перерыва.

В предыдущем сообщении я развивал взгляд, что пессимальный эффект обуславливается тем, что нервные импульсы догоняют друг друга в нервном окончании и последующие затормаживают предшествующие им импульсы. Эффект перерыва пессимального раздражения я рассматриваю как выпадение этого тормозящего влияния.

Уже тогда, а в особенности теперь, когда стало совершенно ясно, что

и миограмма дает значительный подъем типа одиночного сокращения, как это можно видеть на рис. 2. Здесь перерыв тетанизации произведен через 2 секунды после начала пессимального раздражения. Токи действия к этому времени уменьшились примерно в 30 раз, высота мышечной кривой — в 2,5 раза. После перерыва в 0,05 секунды первый после перерыва ток действия увеличился в 16 раз, второй — только в 6 раз превысил последующие. Мышечная кривая временно возросла на $\frac{1}{4}$ своей величины.

Отсюда нужно заключить, что сократительный механизм мышцы имеет различные свойства или,

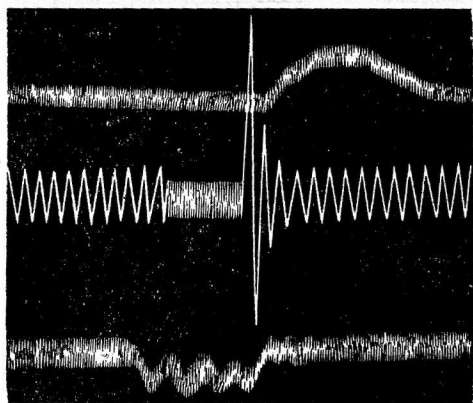


Рис. 2. Gastrocnemius, двухфазное отведение. Перерыв пессимальной тетанизации через 2" после ее начала. Ритм раздражения—100 в секунду

усиливается первый после перерыва ток действия, а не последний перед перерывом, мне можно резонно возразить, что с моей точки зрения надо было бы ожидать усиления последнего перед перерывом импульса, а не первого после перерыва. В самом деле, если предыдущий импульс тормозится последующим, то за последним перед перерывом импульсом не следуют другие и он не должен бы быть заторможенным, а за первым после перерыва импульсом следуют другие, которые должны были бы его тормозить. На это возражение следует указать, что когда индукционный удар тормозит своим катодом нервный импульс в наркотизированном участке нерва, падая на его относительную рефрактерную фазу, то при этом мы имеем тем больший тормозной эффект, чем сильнее индукционный удар. Если бы мы в это время действовали на импульс анодом индукционного тока, то получили бы тем больший суммационный эффект, чем сильнее ток. Следовательно, из этого ясно видно, что катод, тормозя, теряет свое раздражающее действие, причем в тем большей степени, чем больше он тормозит. Поэтому ясно, что последний перед перерывом импульс должен дать слабый эффект, поскольку он тормозит предыдущий импульс и вследствие этого теряет свое раздражающее действие. Первый же импульс после перерыва, несомненно, в некоторой степени затормаживается следующим за ним вторым. Важно же то, что этот первый импульс не истрачивает своих раздражающих способностей на торможение предыдущего импульса.

Еще одно возражение, которое может быть выдвинуто против моей точки зрения, это то, что увеличение первого после перерыва тетанизации импульса есть результат отдыха нервно-мышечного препарата. Тогда нужно было бы ожидать, что первый после перерыва ток действия будет тем больше, чем дольше был перерыв. Действительно, величина этого тока действия несколько зависит от длительности перерыва раздражения, но в очень слабой степени. Только при очень длительных перерывах, когда эти перерывы происходят в конце продолжительного пессимального раздражения, заметно, что не только первый после перерыва ток действия, но и последующие в течение некоторого времени оказываются заметно усиленными. При коротких же перерывах раздражения, когда усиление испытывают лишь первые два-три импульса после перерыва, длительность перерыва очень слабо отражается на величине первого после перерыва тока действия. Если мы производим ряд следующих друг за другом перерывов одинаковой продолжительности в одном и том же пессимальном раздражении, то в каждом последующем перерыве получаем более слабое усиление первого после перерыва тока действия, чем в предыдущем, что нужно отнести уже на счет утомления. Ведь все-таки как бы глубоко ни было пессимальное состояние, тем не менее мы получаем токи действия, хотя и очень слабые. Следовательно, и мышца, и нервное окончание продолжают работать, а значит, в известной мере утомляются. Кроме того, сильное пессимальное раздражение оказывает влияние и на нерв в месте его приложения. Наиболее убедительным доводом в пользу того, что при коротких перерывах пессимального раздражения не отдых препарата обуславливает значительное усиление первого после перерыва тока действия, является тот факт, что уже даже столь короткие перерывы, когда выпадает лишь один импульс, дают значительное усиление следующего за перерывом тока действия. На рис. 3 представлена электрограмма, на которой в результате очень кратковременного перерыва пессимальной тетанизации нерва через 2 секунды после ее начала выпал один только ток действия и следующий ток действия усилился от этого в 7 раз, а второй за ним в 3,5 раза по сравнению с токами действия до перерыва. На рис. 4 представлена электрограмма, где перерыв пессимальной тетанизации привел к выпадению двух импульсов и последующий ток действия

мышцы усилился в 25 раз (раздражение 100 в 1 секунду, перерыв через 4,5 секунды после начала тетанизации). Совершенно очевидно, что выпадение лишь одного или двух импульсов при частоте раздражения 100 в 1 секунду, т. е. покой препарата в течение 0,01—0,02 секунды, не могло

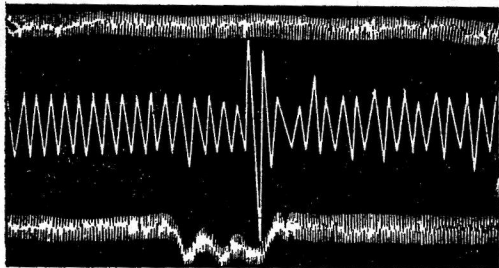


Рис. 3. Gastrocnemius, двуфазно. В перерыв пессимальной тетанизации выпал только один импульс

служить достаточным отдыхом для того, чтобы усилить эффект в 25 раз. Далее, непонятно, почему этот «отдых», даже и значительно более длительный, отражается лишь на 2—3 последующих токах действия. Конечно, перерыв тетанизации может служить отдыхом, если этот перерыв длителен. Тогда мы имеем усиление не только первых 2—3 импульсов, после перерыва, но и целый ряд последующих токов действия оказывается усиленным. При очень коротких перерывах не может быть речи об отдыхе в обычном смысле слова. Кроме того, что очень важно, при перерыве оптимальной тетанизации, мы никогда не получаем такого усиления первых после перерыва токов действия. В этом случае после перерыва тетанизации чаще наблюдается лестницеобразное нарастание токов действия, охватывающее значительное их число. На рис. 5 представлена электрограмма мышцы при оптимальном раздражении нерва (38 см при пороге 43 см) частотой 250 в 1 секунду и перерыв этой тетанизации примерно через 1,5 секунды после ее начала. Здесь мышца отвечает половинным ритмом с неравномерными токами действия. Хотя мышца и отвечала в течение всего раздражения токами действия, тем не менее перерыв тетанизации не обнаруживает в ней отдыха.

Третье и наиболее серьезное возражение, которое может быть мне сделано, это возражение с точки зрения Кембриджской школы, именно, что даже самый короткий перерыв тетанизации, выпадение даже одного стимула, переносит следующий за ним стимул на более поздний период относительной рефрактерной фазы или даже на экзальтационную фазу, а поэтому этот стимул дает гораздо больший эффект. Поскольку мы регистрируем и обсуждаем эффект мышцы при раздражении нерва, мы должны иметь в виду, что стимулом для мышцы в этих условиях является нервный импульс.

При частом следовании друг за другом нервных импульсов каждый последующий из них может приходиться в мышцу или нервное окончание

служить достаточным отдыхом для того, чтобы усилить эффект в 25 раз. Далее, непонятно, почему этот «отдых», даже и значительно более длительный, отражается лишь на 2—3 последующих токах действия. Конечно, перерыв тетанизации может служить отдыхом, если этот перерыв длителен. Тогда мы имеем усиление не только первых 2—3 импульсов, после перерыва, но и целый ряд последующих токов действия оказывается усиленным. При очень коротких перерывах не может быть речи об отдыхе в обычном смысле слова.

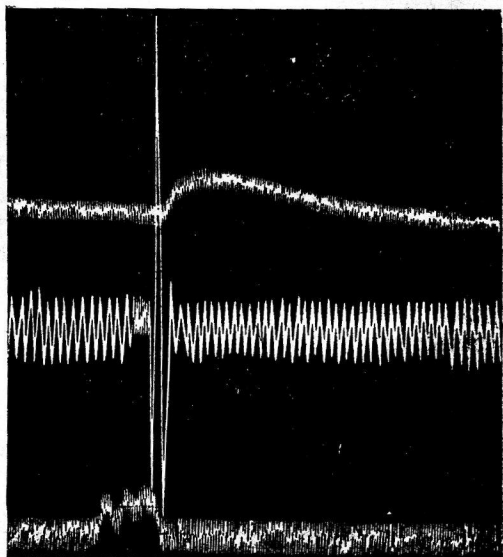


Рис. 4. Gastrocnemius, двуфазно. В перерыв пессимальной тетанизации выпало два импульса. Первая фаза первого после перерыва тока действия—вниз, верхушки ее вне рисунка. Вершины вторых фаз первого, второго и третьего токов действия отмечены белыми черточками

в период относительной рефрактерной фазы от предыдущего и вызывать в силу этого более слабый эффект. Совершенно естественно, что если мы прерываем этот поток импульсов, то за время перерыва относительная рефрактерная фаза может завершиться, и тогда первый после перерыва импульс может попасть в период экзальтационной фазы и дать большой эффект или же притти в мышцу уже после экзальтации, в период ее нормальной возбудимости, и дать нормальный эффект, который, конечно, будет значительно больше того эффекта, который вызывался в относитель-

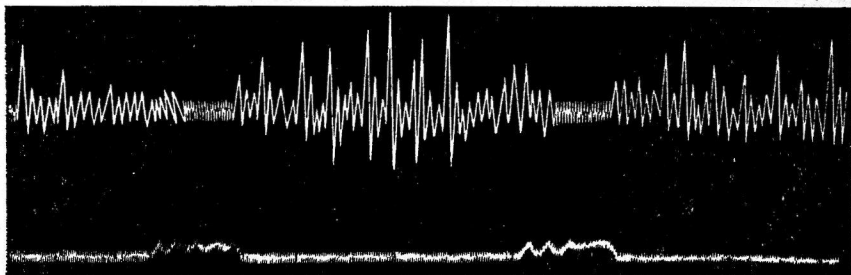


Рис. 5. Sartorius, двуфазно. Два кратких перерыва оптимального раздражения седалищного нерва. Частота—250 в секунду

ную рефрактерную фазу. Таким образом, казалось бы совершенно излишним делать предположение о торможении последующими импульсами предыдущих при пессимальном эффекте.

Однако это возражение при ближайшем рассмотрении дела оказывается не столь обстоятельным, как это может показаться с первого взгляда.

Прежде всего нужно принять во внимание, что только перерыв пессимальной тетанизации дает значительное усиление первых после перерыва токов действия. При оптимальной же тетанизации нерва, например, ритмом 100 в 1 секунду, мы получаем 100 токов действия в 1 секунду от

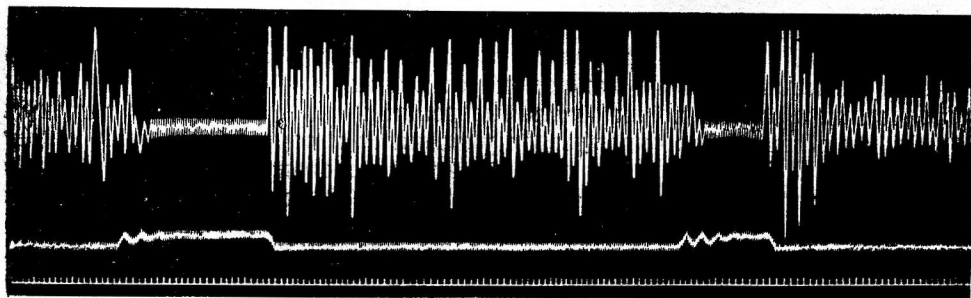


Рис. 6. Sartorius, двуфазно. Два перерыва оптимального раздражения седалищного нерва. Частота—100 в сек.

мышцы. Хотя эти токи действия и неодинаковой величины, следовательно, с таким же интервалом между ними, как и при пессимальном раздражении того же ритма, но перерыв оптимальной тетанизации не дает такого эффекта; после перерыва не получается значительного усиления первого импульса и постепенного ослабления последующих. Я уже привел одну электрограмму, иллюстрирующую влияние перерыва оптимальной тетанизации нерва при ритме 250 в 1 секунду. Ввиду важности этого возражения я приведу еще одну электрограмму, иллюстрирующую эффект перерыва оптимального раздражения с ритмом 100 в 1 секунду.

На рис. 6 представлена электрограмма *gastrocnemii* при раздражении

седалищного нерва индукционными токами ритмом 100 в 1 секунду и силой 33 см при пороге 38 см. Данная часть электрограммы представляет реакцию мышцы через 1 секунду после начала раздражения. На рисунке мы имеем два перерыва тетанизации и после каждого из них первый ток действия большой, но последующие за ним не уменьшаются так резко, как это имеет место после перерыва пессимального раздражения, а, наоборот, постепенно увеличиваются, несмотря на то, что ритм токов действия, а следовательно, и интервал между импульсами такой же, как и при пессимальном раздражении того же ритма, например, на рис. 1 и 2.

Сторонники теории Lucas и Adrian могут, конечно, сказать, что при оптимальном раздражении ритм импульсов в каждом нервном и в каждом мышечном волокне будет ниже, чем ритм токов действия, отведенных от целой мышцы, и ниже ритма импульсов в этих же единицах при пессимальном раздражении такого же ритма, как и в оптимальном раздражении. Этот более низкий ритм в каждой единице (нервное и мышечное волокна) обуславливается с их точки зрения тем, что первый стимул раздражает не все волокна нерва, а часть их, в которых возникают максимальные импульсы, направляющиеся к соответствующим мышечным волокнам и вызывающие в них точно так же максимальный эффект. Второй стимул при ритме, положим, 100 в 1 секунду, падая на нерв через 10 с после первого, может не подействовать на те волокна, которые были раздражены предыдущим импульсом в силу наличия в них относительной рефрактерной фазы, либо вызвать в них слабый импульс, который не преодолеет рефрактерности мышечных волокон, и, следовательно, в этих волокнах на второй стимул эффекта не последует. Тот ток действия, который мы получили от целой мышцы, с их точки зрения обуславливается тем, что второй стимул раздражает те волокна, которые первым стимулом не были раздражены, и вызовет в них импульс, который приведет в действие иннервируемые этими волокнами мышечные волокна, которые и дают очередной ток действия целой мышцы, следующий через 10 с после первого. Следовательно, этот второй ток действия целой мышцы с этой точки зрения будет обусловлен другой группой мышечных волокон, а не той, которая дала первый ток действия. Таким образом, ритм токов действия всей мышцы при этих условиях (оптимальное раздражение) обуславливается тем, что каждая из отдельных групп мышц реагирует в половинном ритме, но их отдельные реакции чередуются друг с другом и поэтому общий ритм оказывается удвоенным и соответствующим ритму раздражения. Я не проверял этой гипотезы на опыте, хотя это теперь и возможно сделать на препарате из одного нервного волокна и группы мышечных волокон, иннервируемых этим нервным волокном. Однако нельзя не высказать удивления, почему этот второй стимул, в нашем случае индукционный удар, должен раздражать другие волокна и именно те, которые предыдущий удар такой же силы и подведенный через те же электроды, что и первый, при том же положении волокон по отношению к электродам не раздражал. Напротив того, второй удар при интервалах в 10 с или меньше, когда волокна, раздраженные первым ударом, еще не в полной мере восстановились и имеют некоторую электроотрицательность (следовую), т. е. увеличенную проницаемость, должен с большей силой проходить именно через волокна, раздраженные предыдущим стимулом, чем через не раздраженные им волокна.

Я думаю, что беспристрастный анализ фактов говорит за то, что ритм токов действия целой мышцы при оптимальном раздражении нерва, так же как и при пессимальном, отображает ритм импульсом в каждом мышечном волокне этой мышцы. Те различия в величине токов действия, которые мы наблюдали при оптимальном раздражении, обуславливаются в большей степени (если не полностью) колебаниями в силе отдельных индук-

ционных токов, вызванными главным образом работой прерывателя, чем участием рефрактерной фазы.

Другое обстоятельство, которое не соответствует объяснению эффекта перерыва пессимальной тетанизации только лишь смещением раздражения с относительной рефрактерной фазы, заключается в том, что перерыв усиливает не только первый после перерыва ток действия, но и второй и даже третий, но каждый из последующих токов оказывается значительно меньше усиленным, чем предыдущий.

Ведь если бы пессимальный эффект обуславливался лишь тем, что каждый последующий стимул падает в относительную рефрактерную фазу от предыдущего импульса, то перерыв раздражения привел бы к тому, что первый после перерыва стимул дал бы полный эффект, а второй попал бы в относительную рефрактерную фазу предыдущего импульса и дал бы маленький эффект, следующий стимул точно так же попал бы в относительную рефрактерную фазу второго импульса и тоже дал бы малый эффект и т. д. При этих условиях мы имели бы увеличенным лишь первый после перерыва ток действия, а все последующие должны были бы быть малыми и одинаковыми по своей величине. Между тем мы всегда при этом наблюдаем, что не только первый после перерыва ток действия оказывается большим, но и следующий за ним один или даже два оказываются выше, чем последующие, как это ясно видно на всех приведенных мной выше электрограммах, иллюстрирующих эффект перерыва пессимальной тетанизации.

Раз мы видим, что тетанизация нерва одного и того же ритма (положим 100 в 1 секунду) дает одинаковый ритм реакции мышцы (ее токов действия), но разную величину эффекта в зависимости от силы раздражения и именно при сильном раздражении более слабый эффект, то естественно предположить, что не в одном лишь интервале между импульсами дело, не в одной лишь относительной рефрактерной фазе заключается причина ослабления эффекта, а еще и сила этих импульсов играет роль в ослаблении эффекта. Роль силы, как это вытекает из вышеприведенных фактов, заключается в торможении, в том, что сильные последующие импульсы, нагоняя предшествующие им в нервном окончании в их относительную рефрактерную фазу, затормаживают и тем самым теряют или сильно ослабляют свое раздражающее действие. Это тормозящее действие развивается постепенно по мере развития парабиоза нервных окончаний, но когда парабиоз развился уже в достаточной степени, то оно проявляется очень быстро и в значительной степени, как показывает эффект кратковременного перерыва пессимального раздражения.

Электрофизиологические данные, таким образом, в полной мере подтверждают и разъясняют те предположения, которые были высказаны мной по вопросу о механизме пессимума в предыдущем сообщении.

Если моя точка зрения на механизм пессимума правильна, что действительно пессимальная реакция мышцы обуславливается торможением в нервном окончании, впадшем в некоторую степень парабиоза, предыдущих нервных импульсов последующими сильными, нагоняющими их в нервном окончании в период их относительной рефрактерной фазы, то надо было бы ожидать подобных же отношений и на нерве, после того как между местом раздражения нерва и местом отведения его токов действия создается парабиотический участок. В этом случае достаточно частые и сильные импульсы будут нагонять друг друга в парабиотическом участке и тормозить друг друга, так что ниже этого участка получатся либо очень слабые, либо совсем никаких токов действия, т. е. пессимальный эффект. Короткий перерыв пессимальной тетанизации нерва и в этом случае, как и на нервно-мышечном препарате, должен повести к значи-

тельному усилению первого после перерыва тока действия и к крутому уменьшению в силу торможения последующих.

Для этих опытов брался один или два седалищных нерва лягушки. Дистальная часть нерва накладывалась на неполяризующиеся электроды так, что конец его, предварительно убитый кипятком, лежал на одном электроде, а другой электрод прикасался к продольной поверхности нерва примерно на 1,5 см от поперечного разреза. К проксимальной части прикладывалась пара серебряных электродов, через которые нерв раздражался индукционными ударами разной частоты. Парализ

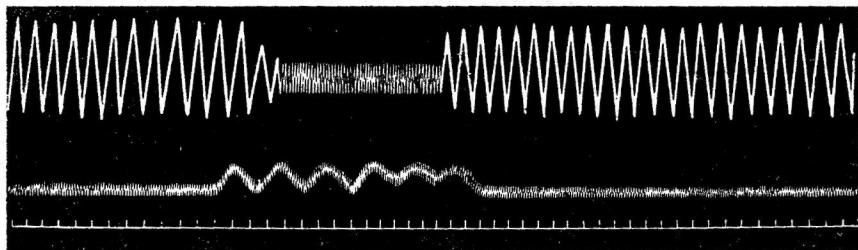


Рис. 7. Однофазное отведение седалищного нерва при раздражении его 100 раз в секунду. Короткий перерыв раздражения; отметчик времени—122 колебания в секунду

нерва вызывался смачиванием его на протяжении около 1 см между раздражающими и отводящими электродами 1% раствором новокаина.

На нормальном нерве максимальная тетанизация его с ритмом 100 в 1 секунду дает вначале некоторое постепенное усиление токов действия, которое охватывает первые 3—4 тока действия, а затем токи действия остаются одинаковыми по своей величине в течение очень длительного раздражения. Короткий перерыв этой тетанизации не вызывает каких-либо новых явлений: при ее возобновлении наблюдается то же, что было при начале ее. Электрограмма рис. 7 иллюстрирует эффект перерыва тетанизации нормального нерва

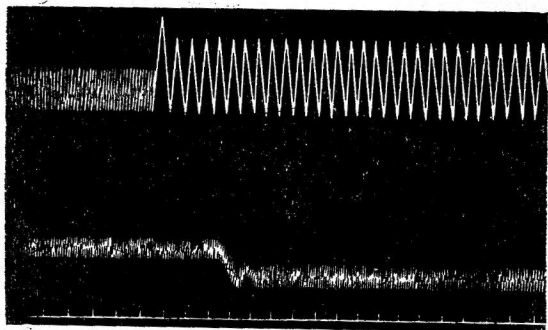


Рис. 8. Однофазное отведение седалищного нерва. Раздражение—200 в секунду. Начало раздражения

предыдущих импульсов. Короткий перерыв этого раздражения при возобновлении его дает такую же картину, как и начало этого раздражения.

Рис. 8 представляет электрограмму нерва при раздражении 200 в 1 секунду в начале раздражения.

Если же нерв между раздражающими и отводящими электродами подвергать наркотизации, то уже очень скоро после этого частые раздражения (200 и особенно 250 в 1 секунду) вызывают значительное уменьшение токов действия и неправильный их ритм, выражающийся в том, что очень

более частый ритм максимального раздражения нерва, например, 200 или 250 в 1 секунду, дает несколько иной результат. Именно, начало раздражения характеризуется тем, что первый ток действия оказывается большим, а следующие за ним — малыми и одинаковыми по своей величине, как это и должно быть, когда последующие стимулы падают в относительную рефрактерную фазу

часто ритм токов действия, соответствующий ритму раздражения, прерывается половинным ритмом. Перерыв тетанизации теперь, так же как и при начале ее, дает большой первый ток при ее возобновлении и очень малые последующие. В это время раздражение 100 в 1 секунду обнаруживает незначительное уменьшение токов действия, но все токи — и первый, и последующие — оказываются одинаковыми или же последующие обнаруживают очень слабое постепенное уменьшение. На рис. 9 представлено 2 электрограммы от одного и того же нерва вскоре после смазывания его новокаином: верхняя при раздражении 250 в 1 секунду, нижняя при раздражении 100 в 1 секунду. Мы видим, что, в то время как раздражение 100 в 1 секунду дает лишь очень слабое уменьшение токов действия в течение возобновленной после перерыва тетанизации (что имело место и в начале ее), раздражение 250 в 1 секунду в это же время вызывает пе-

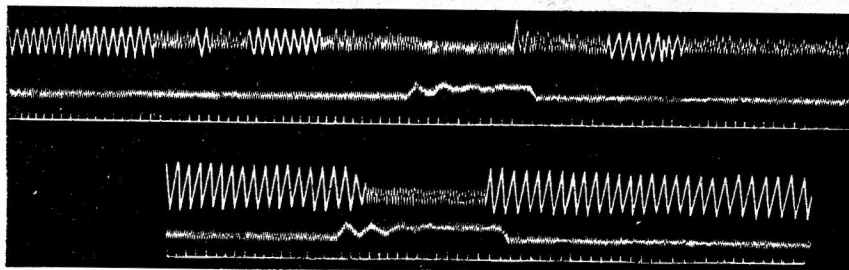


Рис. 9. Однофазное отведение седалищного нерва. Между раздражающими и отводящими электродами нерв смазан новокаином. Верхняя электрограмма — короткий перерыв раздражения ритмом 250 в секунду. Нижняя: тот же нерв, перерыв раздражения ритмом 100 в секунду

ребой в ритме токов действия, а первый ток действия после перерыва оказывается значительно больше последующих, а также и предшествовавших перерыву.

При более глубокой стадии наркотизации нерва токи действия еще больше уменьшаются и реакция нерва на частые и сильные раздражения еще более резко изменяется. Именно теперь на раздражение проксимальной части нерва в 200—250 в 1 секунду ниже наркотизированного участка появляется лишь два-три постепенно уменьшающихся тока действия, а иногда только лишь один, а дальше в ответ на продолжающееся раздражение получают столь ничтожные колебания струны, что их нужно отнести за счет петель раздражающего тока, тем более, что в некоторых случаях, именно когда берется очень длинный нерв, вовсе не удастся обнаружить каких-либо колебаний и струна остается в полном покое, несмотря на продолжающееся раздражение. Но стоит только прервать на несколько сотых секунды тетанизацию, как при ее возобновлении вновь появляется 2—3 постепенно уменьшающихся тока и струна вновь приходит в полный покой. В это же самое время более редкие раздражения дают довольно большие токи действия, из которых первые 5—8 постепенно уменьшаются, а дальнейшие сохраняют свою величину более или менее постоянной. Короткий перерыв раздражения усиливает первый ток действия после перерыва, за которым следует несколько постепенно уменьшающихся, а затем дальнейшие сохраняют свою величину постоянной. На рис. 10 представлено 2 электрограммы от одного нерва в одну и ту же стадию наркотизации: одна — при раздражении 250 в 1 секунду, а другая — 100 в 1 секунду. В том и другом случае произведен некоторый перерыв тетанизации, отмеченный подъемом отметчика. Надо обратить

внимание на то, что возникающие после перерыва раздражения 250 в 1 секунду три затухающих тока действия следуют в половинном ритме.

На рис. 11 представлено 3 электрограммы нерва в период довольно глубокой наркотизации. Одна (а) при раздражении 100, другая (б) при раздражении 200 и третья (с) при раздражении 250 в 1 секунду. Во всех 3 случаях произведен короткий перерыв тетанизации. Мы видим, что раздражение 100 в 1 секунду дает явственные, хотя и слабые токи действия, тогда как раздражение 200 и 250 в 1 секунду лишь в начале его приложения и при возобновлении после кратковременного перерыва дает 3 быстро затухающих тока, а затем струна приходит в покой, не-

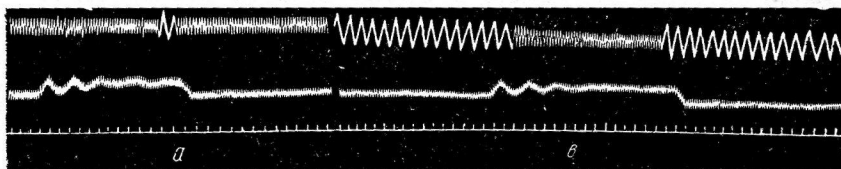


Рис. 10. То же, что и на рис. 9. Более поздняя стадия. а—перерыв раздражения 250 в секунду, б—перерыв раздражения 100 в секунду

смотря на продолжающееся раздражение. При перерыве раздражения 100 в 1 секунду мы видим, что возобновление его дает первый ток значительный, второй — меньший, третий — еще меньший, а четвертый и последующие — меньше третьего, но почти равные между собой.

Таким образом, на нерве ниже наркотизированного участка мы получаем такие же точно эффекты на раздражение выше наркотизированного участка, какие мы получали на мышце при пессимальном раздражении нерва. Так же точно нерв при этих условиях реагирует на короткий перерыв тетанизации, как и мышца на перерыв пессимального раздражения нерва. Эти опыты с нервом, с одной стороны, самым наглядным образом показывают значение более низкой функциональной подвижности про-

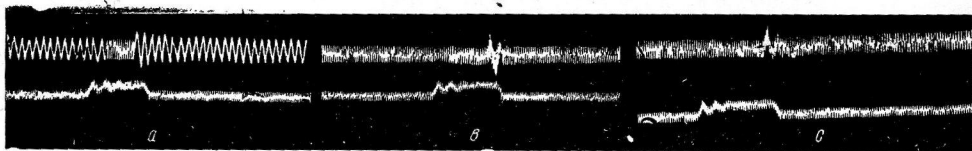


Рис. 11. То же, что и на предыдущих рисунках, но еще более поздняя стадия наркотизации. а—перерыв раздражения 100 в секунду, б—200 в секунду, с—250 в секунду

межуточного звена между раздражаемой частью физиологического аппарата и отвечающей его частью, а с другой стороны, наглядно вскрывают и механизм пессимума как функции силы и частоты импульсов. Из этих опытов с полной очевидностью вытекает, что дело тут не в рефрактерной фазе как таковой, а в том, что последующие импульсы в парабиотическом участке развивают тормозящее действие на предыдущие, которые они здесь нагоняют, и это торможение развивается с некоторой постепенностью и тем большей, чем реже раздражение.

Вместе с тем описанные здесь результаты совершенно ясно показывают, что пессимум никак нельзя свести на счет образования в мышце или в нервных окончаниях каких бы то ни было веществ, которые при известной своей концентрации действуют на мышцу угнетающе, тогда как при меньших концентрациях эти же вещества раздражали мышцу. Да и вообще изло-

женные выше факты невозможно согласовать с предположением о передаче импульса с нерва на мышцу посредством химических медиаторов. Напротив, они еще более укрепляют предположение, что механизм распространения импульса в нервном волокне и передача его через нервное окончание один и тот же и осуществляется посредством тока действия.

Р е з ю м е

Исследовались токи действия мышц при пессимальном раздражении нерва и влияние короткого перерыва этого раздражения.

Короткий перерыв пессимальной тетанизации нерва ведет к громадному увеличению (до 25 раз) первого после перерыва тока действия мышцы. Следующие за ним 1—2 тока действия последовательно резко уменьшаются, а остальные сохраняют одинаковую небольшую величину. Анализ этого явления показал, что увеличение первых после перерыва пессимального раздражения токов действия не обуславливается отдыхом препарата. Нельзя также это явление объяснить смещением следующего за перерывом раздражения с относительной рефрактерной фазы, так как усиление не ограничивается лишь первым после перерыва током действия, а распространяется и на 1—2 следующих за ним.

Аналогичное явление наблюдается и на токах действия нерва, когда между раздражающими и отводящими электродами нерв подвергается наркотизации (новокаином).

Здесь также перерыв частого и сильного раздражения в глубокую стадию наркоза ведет к появлению нескольких постепенно затухающих токов действия.

Это явление объясняется тем, что в нервном окончании (в случае нервно-мышечного препарата) или в наркотизированном участке нерва при сильных и частых раздражениях последующие импульсы активно тормозят предыдущие своими токами действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Б е р и т о в, Ztschr. f. Biologie, 62, 125, 1913.—2. Н. В в е д е н с к и й, О соотношении между раздражением и торможением при тетанусе, СПб, гл. V, 1886.—3. Д. В о р о н ц о в, Физиол. журн. СССР, XXII, 317, 1937.

ZUR FRAGE ÜBER DEN MECHANISMUS DER PERIPHEREN HEMMUNG DES SKELETTMUSKELS

D. S. Woronzow

Aus dem Physiologischen Laboratorium des Medizinischen Instituts, Kiev

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

Die Aktionsströme des Skelettmuskels bei der pessimalen Nervenreizung und der Einfluss einer kurzdauernden Unterbrechung der Reizung wurden untersucht.

Eine kurzdauernde Unterbrechung der pessimalen Nervenreizung gibt eine enorme Vergrößerung (bisweilen ca. 25 mal) des ersten Aktionsstromes des Muskels nach der Unterbrechung. Die folgenden 1—2 Aktionsströme vermindern sich steil, alle späteren haben dieselbe kleine Grösse wie vor der Unterbrechung (Abb. 1, 2, 3 u. 4).

Die Analyse der Erscheinung zeigte, dass die Vergrößerung der ersten Aktionsströme nach der Unterbrechung der pessimalen Reizung nicht durch eine Erholung des Präparates bedingt wird. Es ist auch unmöglich die Er-

scheinung durch die grössere Entfernung nach der Unterbrechung folgenden Reizung von der relativen Refraktärphase zu erklären, denn die Vergrösserung beschränkt sich nicht allein auf den ersten Aktionsstrom nach der Unterbrechung, sondern erstreckt sich auf 1—2 weiter folgende Aktionsströme.

Eine analoge Erscheinung wird auch an den Nervenaktionsströmen beobachtet, wenn man den Nerv zwischen den Reiz- und Ableitungs-Elektroden narkotisiert (mit Novokain). Hier führt gleichfalls eine kurzdauernde Unterbrechung der frequenten und starken Reizung im tiefen Narkosestadium zum Erscheinen einiger vergrösserter und allmählich sich vermindender oder sogar erlöschender Aktionsströme (Abb. 9, 10 u. 11).

Die Erscheinung lässt sich dadurch erklären, dass im Nervenendorgane (im Falle des Nervenmuskelpreparates) oder in der narkotisierten Strecke des Nerven bei den starken und frequenten Reizungen die nachfolgenden Impulse durch ihre Aktionsströme eine aktive Hemmung der vorhergehenden hervorbringen.

ИЗМЕНЕНИЕ ХРОНАКСИИ МОТОРНОЙ ЗОНЫ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА СОБАКИ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО КОНЦА N. VAGO-SYMPATHIC

Л. Г. Трофимов и В. С. Раевский

Из физиологической лаборатории Московского
областного клинического института - медвуза
(зав. — проф. А. И. Смирнов)

Поступила в редакцию 26.VI.1937 г.

В 1924 г. проф. А. И. Смирновым (1) было установлено, что кора головного мозга собаки оказывает постоянное тормозящее действие на тонус сердечно тормозящего центра *n. vagi*. Им было показано, что тоническое возбуждение центра *n. vagi* усиливается при подкожной инъекции собаке 0,01 г морфия или после удаления больших полушарий.

В дальнейшем в лаборатории проф. А. И. Смирнова П. Д. Олефиренко (2) установил, что такое усиление тонического возбуждения центра *n. vagi* связано с удалением коры головного мозга в области сензомоторной зоны.

Подобная же взаимосвязь была установлена между корой головного мозга и желудочно-секреторным центром *n. vagi* [А. И. Смирнов и Широкий (3)].

Проф. К. М. Быковым (4) и его сотрудниками было показано, что кора головного мозга оказывает влияние на работу почек, селезенки, печени и на различные тканевые процессы. Им доказана возможность образования условной связи между корой мозга и различными органами, иннервируемыми вегетативной нервной системой.

В этом же направлении проводятся работы Усиевичем (5) и другими исследователями.

В последнее время (1936 г.) А. И. Смирнов (6) показал, что функциональная взаимозависимость существует не только между корой мозга и центром *n. vagi*, но что и дыхательный центр получает постоянные тормозные импульсы из коры головного мозга. У собак было установлено, что инъекция морфия или удаление больших полушарий ведет к повышению возбужденного состояния дыхательного центра. Об этом можно было судить по понижению порога возбудимости центрального отрезка *n. vagi*, так как при инъекции морфия или при удалении больших полушарий возбудимость *n. vagi* для вызывания торможения дыхательного центра отчетливо понижается. Если животное выявляло судорожный тип дыхательных движений и проявляло общее двигательное возбуждение, то при торможении дыхательного центра возникало общее тормозное состояние центральной нервной системы, длящееся до тех пор, пока продолжалось раздражение центрального отрезка *n. vagi*.

Такое угнетающее действие на центральную нервную систему проявлялось только в тех случаях, когда раздражение центрального отрезка *n. vagi* было достаточным для того, чтобы дыхательный центр переходил в состояние торможения.

Как только раздражение центрального отрезка *n. vagi* прекращалось или дыхательный центр освобождался от тормозного состояния, опять проявлялось возбуждение животного.

Эти опыты А. И. Смирнова в известной степени стоят в связи с наблюдением Н. Е. Введенского (7), который показал, что если животное находилось во время наркотизирования в стадии возбуждения, то при раздражении центрального отрезка *n. vagi* или *n. ischiadici* оно тотчас же засыпало.

Как наблюдения Н. Е. Введенского, так и наблюдения А. И. Смирнова указывают на то, что при раздражении центрального отрезка *n. vagi* могут создаваться условия, благоприятствующие переходу центральной нервной системы в состояние большего или меньшего подавления ее деятельности.

В связи с этим представлялось важным исследовать, как изменяется хронаксия коры головного мозга в то время, когда дыхательный центр находится в состоянии торможения, и имеется ли какая-нибудь прямая зависимость между изменением хронаксии коры головного мозга при раздражении центрального отрезка *n. vagi* и функциональным состоянием дыхательного центра.

Методика

Опыты проводились на взрослых собаках при морфинно-хлороформном наркозе. Во избежание значительного понижения возбудимости коры инъецировалось не больше 0,01 г морфия.

Опыт начинался с изолирования на шее и взятия на лигатуры nn. *vagosympathici* *coitum*. Далее производилась трепанация черепа на левой стороне в области *gyri sigmoidei* больших полушарий мозга. После этого вскрывалась *dura mater* и обнаженный участок коры головного мозга покрывался тампоном, смоченным теплым (38—40°C) рингеровским раствором. Nn. *vagosympathici* перерезывались вначале на одной, а затем на другой стороне и центральные их отрезки брались на лигатуры.

Раздражение центральных отрезков nn. *vagoitum*¹ производилось индукционным током при расстоянии вторичной катушки от первичной на 10—15 см.

Спустя 30—60 минут определялась хронаксия моторной зоны коры головного мозга путем приложения активного электрода в точке, соответствующей мышцам шеи.

В части опытов определялась хронаксия центра, соответствующего сгибанию передней правой лапы. Определение хронаксии производилось конденсаторным методом. Пассивный электрод (анод) укреплялся на туловище, активный электрод (катод) состоял из серебряной проволоки, образующей ось стеклянной трубки (ручки). Конец проволоки тщательно был затянута тонким слоем марли, чтобы не повредить коры мозга. Перед каждым определением хронаксии активный электрод увлажнялся теплым рингеровским раствором. Определение хронаксии повторялось, пока показатели не становились близкими на протяжении 2—3 последних определений. В промежутках между определениями хронаксии для предотвращения высыхания области моторной зоны применялся тампон, смоченный теплым рингеровским раствором. После установления хронаксии раздражался центральный конец *n. vagi* и одновременно определялась хронаксия соответствующей моторной точки.

Результаты

Всего было поставлено 27 опытов. В течение одного опыта производились повторные раздражения центрального конца *n. vagi* и повторные определения хронаксии. В 27 опытах произведено 80 определений хронаксии моторной зоны коры мозга во время раздражения центральных отрезков *n. vagi*.

Совершенно отчетливые результаты получались в тех случаях, когда:

1. Обнажение моторной зоны коры головного мозга не сопровождалось значительным кровотечением.
2. Не было повреждений коры мозга в области моторной зоны.
3. Раздражение центрального конца *n. vagi* приводило к прекращению дыхательных движений.

¹ В дальнейшем общий ствол nn. *vagosympathici* для краткости изложения называется *n. vagus*.

При наличии этих условий всегда наблюдались значительные изменения хронаксии, которая обычно удлинялась.

В различных опытах хронаксия удлинялась от 10 до 100%, причем, почти как правило, удлинение можно было констатировать только во время раздражения центрального отрезка п. vagi. По прекращении раздражения хронаксия возвращалась к исходным величинам (см. протокол от 27.V.1936 г.).

Протокол от 27.V.1936 г.

В р е м я	Реобаз в V	Хронаксия в с	Изменение хронаксии в %	П р и м е ч а н и е
7 час. 48 мин.	49	0,184		
7 » 56 »	50	0,184		
8 » 05 »	50	0,184		
8 час. 8—10 мин. Раздражение центрального конца п. vagi; остановки дыхательных движений не было				
8 час. 8—10 мин.	60	0,176		
8 » 20 »	49	0,192		
8 » 30 »	47	0,200		
8 час. 31—33 мин. Раздражение центрального конца п. vagi; остановки дыхательных движений				
8 час. 31—33 мин.	45	0,252	25	
8 » 38 »	49	0,200		
8 » 43 »	49	0,200		
8 час. 45—47 мин. Раздражение п. vagi; остановки дыхательных движений				
8 час. 45—47 мин.	47	0,240	20	
8 » 50 »	49	0,192		
8 » 54 »	47	0,196		
9 час. 1—3 мин. Раздражение п. vagi; остановки дыхательных движений				
9 час. 1—3 мин.	47	0,252	28	
9 » 12 »	45	0,200		

Из протокола опыта от 27.V.1936 г. видно, что при первом раздражении центрального конца п. vagi хронаксия не только не удлинялась, но даже незначительно снижалась. Последующие раздражения п. vagi дали увеличение хронаксии на 20—28%. Эффект раздражения п. vagi на дыхательные движения различен в этом опыте. При первом раздражении центрального конца п. vagi остановки дыхательных движений не было.

В дальнейшем раздражение центрального отрезка п. vagi сопровождалось остановкой дыхательных движений.

Как отмечалось выше, в большинстве случаев мы имели удлинение хронаксии только во время раздражения центрального отрезка п. vagi; однако в отдельных случаях мы наблюдали значительные изменения хронаксии и по прекращении раздражения п. vagi. В этих случаях хронаксия постепенно возвращалась к исходным величинам. Обычно в этих случаях отмечается резкое увеличение хронаксии в момент раздражения центрального отрезка п. vagi.

Протокол от 21.V.1936 г.

Время	Реобазы в V	Хронаксия в σ	Изменение хронаксии в %	Примечание
6 час. 40 мин.	66	0,880		
6 » 45 »	62	0,866		
6 час. 49—51 мин. Раздражение центрального конца n. vagi; остановка дыхательных движений				
6 час. 49—51 мин.	59	1,844	106	
6 » 56 »	56	2,240		
7 » 7 »	57	2,400		
7 » 8 »	63	1,160		
7 » 15 »	62	1,160		

Для большей наглядности изменений хронаксии моторной зоны коры головного мозга при раздражении центрального конца n. vagi приводим рис. 1.

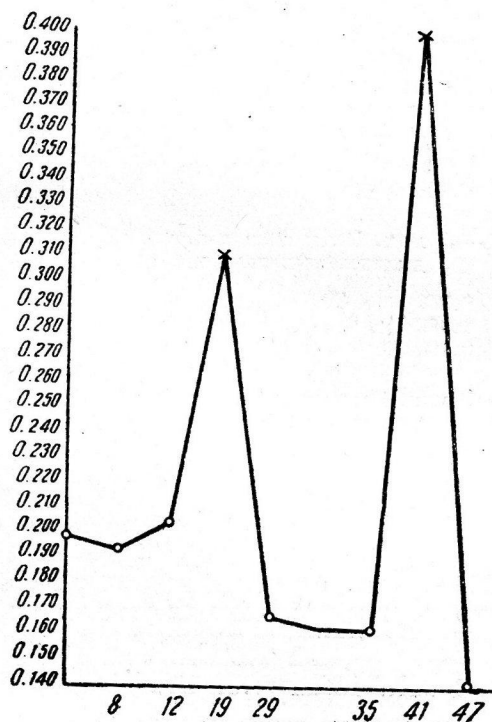


Рис. 1. Опыт 25.IV. 1936 г. Условные обозначения: o — величина хронаксии без раздражения n. vagi, x — величина хронаксии при раздражении n. vagi. По абсциссе отложено текущее время опыта в минутах

не носило характера строгой закономерности. В некоторых случаях реобазы оставались неизменной при удлиненной хронаксии, в других случаях она изменялась параллельно изменению хронаксии, и в ряде случаев можно было отметить небольшое снижение реобазы при значительном удлинении хронаксии.

В одном и том же опыте при повторных раздражениях n. vagi, сопровождавшихся остановкой дыхательных движений, в большинстве случаев отмечались удлинение хронаксии и возвращение ее к исходной величине по прекращении раздражения.

В меньшем числе опытов при раздражении центрального конца n. vagi мы либо не получали совсем изменения хронаксии, либо имела тенденция к укорочению хронаксии. Однако в большей части этих опытов отмечалось, что раздражение центрального отрезка n. vagi сопровождалось неполным торможением дыхательного центра, т.е. не было остановки дыхательных движений. Подобный случай можно видеть в вышеприведенном протоколе опыта от 27.V. 1936 г. (см. протокол) при первом раздражении центрального отрезка n. vagi. Только в 12% опытов при полной остановке дыхательных движений мы не могли обнаружить заметного изменения хронаксии.

Изменение реобазы при раздражении центрального конца n. vagi

Вышеприведенные результаты опытов с определением хронаксии устанавливают известную зависимость между состоянием моторной зоны коры мозга и функциональным состоянием дыхательного центра. При тормозном состоянии дыхательного центра, вызванном раздражением центрального отрезка п. vagi, мы имели в большинстве опытов увеличение хронаксии. При деятельном состоянии дыхательного центра хронаксия либо не изменялась, либо незначительно снижалась.

Эти результаты могут быть косвенно подкреплены данными опытов по исследованию влияния раздражения центрального отрезка п. vagi на стрихнинные судороги.

Как известно, стрихнин даже в небольших дозах вызывает повышение возбудимости в различных отделах центральной нервной системы, следствием чего являются судороги.

В наших опытах мы пользовались 0,1% раствором стрихнина, смазывая им область моторной зоны коры мозга или вводя его под кожу в количестве 0,5 см³. Обычно через несколько минут отмечалось резкое учащение дыхания. Частота дыхательных движений доходила до 80 в 1 минуту. Одновременно появлялись судорожные подергивания конечностей. Если в это время раздражался центральный отрезок п. vagi, то наблюдались почти мгновенная остановка дыхательных движений и полное обездвижение животного. После прекращения раздражения центрального отрезка п. vagi судороги возобновлялись. Повторное раздражение п. vagi опять приводило животное к обездвижению.

Для получения тормозного состояния дыхательного центра и обездвижения животного при раздражении центрального отрезка п. vagi требуется значительно меньшая сила тока. Прекращение дыхания и обездвижение животного носят длительный характер и продолжаются некоторое время еще по окончании раздражения центрального конца п. vagi.

Прекращение стрихнинных судорог и полное обездвижение животного при раздражении центрального отрезка п. vagi, повидимому, связаны с тормозным состоянием дыхательного центра, вызванным раздражением центрального отрезка п. vagi.

Опыты со стрихнином, как и вышеприведенные опыты с определением хронаксии, говорят об одном и том же — о снижении функциональной лабильности нервных центров при раздражении центрального отрезка п. vagi.

Первое предположение, которое может возникнуть при объяснении приведенных опытов, это то, что изменение хронаксии находится в зависимости от изменения газового состава крови. В самом деле, последнее изменение имеет место при раздражении центрального отрезка п. vagi. Остановка дыхания ведет к увеличению в крови CO₂, к уменьшению кислорода и повышению концентрации водородных ионов. Однако могут ли эти изменения объяснить результаты наших опытов? Для выяснения этого вопроса нами были поставлены следующие контрольные опыты. После установления хронаксии на постоянных величинах трахея собаки соединялась с мешком Дугласа, наполненным выдыхаемым воздухом (воздух собирался в мешок Дугласа во время мышечных движений). Воздух в этих случаях мог содержать 3,5—4,0% CO₂. Обычно присоединение мешка Дугласа в первые минуты не сказывается заметным образом на поведении собаки. Только через 10—15 минут появлялись судороги. Хронаксия моторной зоны с момента присоединения мешка Дугласа и до судорог если и изменялась, то в сторону укорочения.

Протокол от 25.VI.1936 г.

Время	Реобаз в V	Хронаксия в г	Примечание
7 час. 38 мин.	70	0,176	
7 » 42 »	70	0,176	
			7 час. 47 мин. Трахея собаки была присоединена к мешку Дугласа
7 » 50 »	82	0,168	
7 » 53 »	76	0,200	
7 » 57 »	80	0,119	
8 » 03 »	76	0,164	
			Начались судороги; мешок удален
8 » 10 мин.	96	0,148	
8 » 22 »	104	0,148	
			8 час. 27 мин. Трахея присоединена к мешку Дугласа
8 » 31 »	106	0,148	
8 » 38 »	106	0,152	
8 » 42 »	108	0,152	
			Начались судороги; мешок удален
8 час. 52 мин.	74	0,152	

Обсуждение результатов

Приведенные данные об изменении хронаксии моторной зоны коры головного мозга при раздражении центрального отрезка п. vagi едва ли связаны с возможными изменениями кровяного давления и газового состава крови. Это вытекает из имеющихся литературных данных и наших собственных опытов.

Rizzolo (8) показал, что после прекращения притока крови к мозгу из четырех головных артерий хронаксия различных моторных пунктов коры мозга в течение 10—15 минут остается неизменной.

Далее, опыты того же Rizzolo (9) с раздражением периферического конца п. vagi показали, что при остановке сердца хронаксия моторной зоны коры мозга укорачивается. Наши контрольные опыты с пережатием сонных артерий и увеличением процента углекислоты во вдыхаемом воздухе показали, что хронаксия мозга если и изменяется, то в сторону укорочения.

Таким образом, возможные асфиктические моменты в наших опытах если и могли действовать, то не в направлении удлинения, а укорочения хронаксии.

О малом влиянии изменения кровяного давления (в известных границах) на возбудимость моторной зоны говорят также недавно опубликованные данные Черниговского (10). Им произведен ряд сравнительных измерений возбудимости (по порогам прерывистого индукционного тока) моторной зоны на фоне падения кровяного давления, вызванного раздражением периферического отрезка п. vagi или sinus caroticus.

При всевозможных вариациях автор не мог обнаружить каких-либо изменений в пороге возбудимости моторной зоны.

Таким образом, имеется основание предполагать, что изменение функциональной лабильности коры головного мозга зависит от функционального состояния дыхательного центра. Повидимому, в обычном состоянии периодически возникающие импульсы в дыхательном центре оказываются безразличными для моторной зоны коры головного мозга. Можно предположить, что эти импульсы повышают функциональную лабильность моторной зоны коры головного мозга.

При тормозном состоянии дыхательного центра, вызванном раздражением центрального отрезка п. *vagi*, стимулирующие импульсы исключаются, и это ведет к понижению лабильности моторной зоны коры головного мозга.

Такое предположение не находится в противоречии с общеизвестными закономерностями, которые принимаются для центральной нервной системы. Имеются данные, которые могут подкрепить это предположение. Исследования Coghill (11), Weiss (12), Орбели, Анохина и др. показали, что эфферентные нервные импульсы при известных условиях могут распространяться по всей нервной системе. Так, Орбели и Кунстман (13) установили, что скелетная мускулатура, лишенная афферентной иннервации, становится рефлекторно отзывчивой на дыхательные импульсы, посылаемые дыхательным центром. Это было подтверждено в лаборатории П. К. Анохина А. Чижевским (14). Adrian (15) констатировал наличие токов действия, синхронных дыхательному ритму, в преганглионарных и постганглионарных волокнах симпатической нервной системы.

О возможности повышения функциональной лабильности ткани под влиянием импульсов говорят многие исследования из лаборатории акад. А. А. Ухтомского (16) [Ухтомский, Шошина (17), Н. Голиков (18) и др.].

На подобную возможность указывают также и опыты одного из нас [Л. Трофимов (19)], произведенные ранее на нервно-мышечном препарате. В этих опытах было показано, что при раздражении нерва одиночными ритмическими ударами или тетанически оптимальным раздражением обычно отмечается укорочение хронаксии, абсолютной и относительной рефрактерных фаз и выявляется экзальтационная фаза.

Полученные нами данные находятся в полном соответствии с тем положением, которое было высказано А. И. Смирновым, что при раздражении центрального конца п. *vagi*, когда появляется тормозное состояние дыхательного центра, отмечается тормозящее влияние на высшие отделы центральной нервной системы.

В ы в о д ы

1. При раздражении центрального конца п. *vagi* у собаки, сопровождаемом тормозным состоянием дыхательного центра, наблюдается удлинение хронаксии моторной зоны коры головного мозга.

2. Общие судороги собаки, вызванные инъекцией стрихнина, подавляются при раздражении центрального конца п. *vagi*.

3. Изменение хронаксии моторной зоны коры головного мозга зависит от функционального состояния дыхательного центра.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Смирнов, *Pflüg. Arch.*, 205, 1924.—2. П. Д. Олефиренко, Труды Кубанского сельскохозяйственного института, II, 1925.—3. А. И. Смирнов и Широкий, Журн. эксп. биол. и мед., № 14, 1927.—4. К. М. Быков, Физиол. журн. СССР, XVI, 1933; XVII, в. 6, 1934.—5. М. А. Усевич, Физиол. журн. СССР, 17, в. 6, 1934.—6. А. И. Смирнов, Арх. биол. наук, 44, в. 1, 1935.—7. Н. Е. Введенский, Возбуждение, торможение, наркоз, изд. III, Ленинград, 1935.—8. Rizzolo, *Ber. Phys.*, 46, 723, 1928.—9. Rizzolo, *C. r. Soc. Biol.*, 98, 1928.—10. Черниговский, Физиол. журн. СССР, XX, в. 2, 1936.—11. Cog-

h i l l, Anatomy and Problems of Behavior, Cambridge, Univers. Press, 1929. — 12. W e i s s, Erg. d. Biol., **3**, 1928; Wien. Klin. Wochenschr., **39**, 1931. — 13. А. А. О р б е л и и К у н-
с т м а н, Труды Института им. Лесгафта, цит. по Орбели — Физиология нервной си-
стемы, 1936. — 14. А. Ч е р н е в с к и й, Проблемы центра и периферии в физиоло-
гии нервной деятельности, 1935. — 15. A d r i a n, цит. по Adrian — Механизм нерв-
ной деятельности, стр. 70—73, 1935. — 16. У х т о м с к и й А., Труды III Всесоюзного
съезда физиологов, 1928. — 17. Ш о ш и н а, Труды ПЕНИ, № 7, 1930. — Г о л и к о в,
Труды Физиол. инст. Ленингр. гос. унив., № 14, 1934. — 19. Т р о ф и м о в, Бюл-
летень экспер. биол. и мед., **1**, в. 2, 1936.

ÄNDERUNGEN DER CHRONAXIE DER MOTORISCHEN ZONE DER GROSSHIRNRINDE BEIM HUND NACH REIZUNG DES ZENTRALEN ENDES DES N. VAGO-SYMPATHICUS

L. G. Trofimow u. W. S. Rajewsky

Aus d. Physiologischen Laboratorium (Vorst.: Prof. A. I.
Smirnow) d. Klinischen Instituts d. Moskauer Gebiets

Es wurden die Änderungen der Chronaxie der motorischen Rindenzone untersucht im Zusammenhang mit dem Funktionszustand des Atemzen-
trums. Die Versuche wurden an Hunden in Morphin-Chloroformnarkose
ausgeführt. Die injizierte Morphiummenge übertraf nicht 0.01 gr. Bei den
Hunden wurde die motorische Zone der Grosshirnrinde freigelegt und beide
Vagi durchschnitten. Die Chronaxie wurde mittels der Kondensator-
methode bestimmt. Die differente Elektrode wurde im Gebiet des Gyrus
sigmoides aufgelegt. Die Chronaxiebestimmungen wurden sowohl unter fa-
radischer Reizung des zentralen Vagus-Endes, wie ohne Reizung desselben
ausgeführt.

Aus den mitgeteilten Versuchen lassen sich folgende Schlüsse ableiten:

1. Beim Hund wird bei der Reizung des zentralen Endes des N. vago-
sympathicus, die von einem Hemmungszustand des Atemzentrums beglei-
tet ist, die Chronaxie der motorischen Zone der Grosshirnrinde verlängert.
2. Allgemeine Krämpfe des Hundes, durch Strichnin-Injektion ausge-
löst, werden durch Reizung des zentralen Endes des N. vago-sympathicus
aufgehoben.
3. Die Änderungen der Chronaxie der motorischen Hirnrinden-Zone
sind abhängig vom Funktionszustand des Atemzentrums.

НЕРВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНОГО АППАРАТА В ОНТОГЕНЕЗЕ

СООБЩЕНИЕ I. ИЗМЕНЕНИЕ В ДЫХАТЕЛЬНОМ РИТМЕ ПРИ ДВУСТОРОННЕЙ ВАГОТОМИИ У ЭМБРИОНОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ

А. П. Крючкова

Из лаборатории экспериментальной возрастной физиологии (зав. — проф. И. А. Аршавский) отдела физиологии ВИЭМ (зав. — проф. И. П. Разенков)

Поступила в редакцию 7.VI.1937 г.

Занимаясь анализом нервной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы в онтогенезе, наша лаборатория столкнулась с ролью тех сопряженных влияний, которые сказываются на этой регуляции со стороны дыхания. Эта связь между дыханием и сердечно-сосудистой системой выступает настолько близко, что невозможно понять особенности нервной регуляции сердечно-сосудистой системы, не зная особенностей регуляции дыхания, и наоборот. Анализ нервной регуляции дыхания даст нам возможность в будущем понять те интрацентральные взаимоотношения, которые в процессе онтогенетического развития окончательно устанавливаются в виде своеобразной и интересной констелляции, которую представляет собой совокупность дыхательного, вазомоторного центров и центра сердечной деятельности.

Но прежде чем подойти к анализу деятельности совокупной констелляции названных центров, необходимо провести изолированное изучение деятельности дыхательного аппарата, как это начато в отношении исследования деятельности сердечно-сосудистой системы.

По предложению И. А. Аршавского, я и имела своей задачей проследить в порядке экспериментального анализа особенности нервной регуляции дыхания в онтогенезе.

Как известно, в рефлекторной регуляции дыхательного ритма главное значение принадлежит вагусу, рецептивные окончания которого находятся, в частности, и в легочной паренхиме.

В обычных условиях причастность вагусов к регуляции дыхания может быть установлена двояко: во-первых, простой двусторонней ваготомией, а во-вторых, раздражением центральных отрезков вагусов (электрическим раздражением или адекватным изменением объема легких).

В настоящем сообщении изложены экспериментальные данные, позволяющие понять особенности вагусной регуляции дыхания в онтогенезе, полученные уже при простой двусторонней ваготомии.

Достаточно старым и хорошо известным является факт значительного урежения дыхательного ритма, сопровождающийся одновременным увеличением глубины отдельных дыхательных движений при двусторонней перерезке вагусов на шее.

Наступающее при ваготомии урежение дыхательного ритма имеет свое общепринятое и классическое объяснение в разобщении легких от дыхательного центра перерезкой легочных рецептивных волокон, проходящих в составе общего ствола вагуса. Эта общепринятая интерпретация привела к мысли, что в обычных условиях импульсы, приходящие к дыхательному центру по вагусу, уменьшают глубину дыхания и увеличивают частоту его. Если факт урежения дыхательного ритма после двусторонней ваготомии не вызывает никаких сомнений (за исключением отдельных случаев, о чем будет сказано ниже), то объяснения этого факта различны и неодно-

кратно подвергались сомнению. Boothby и Shamoff (1) производили полную интра-торакальную денервацию легких перерезкой нервных волокон у корня каждого легкого, в то время как стволы вагусов на шее оставались нетронутыми. Животные оставляли жить в течение нескольких месяцев и представляли резкий контраст сравнительно с теми, у которых вагусы перерезались на шее, так как никаких изменений ни в частоте, ни в глубине дыхания они не обнаруживали.

В дальнейшем Boothby и Berry (2) нашли, что у этих же самых собак растяжение легких искусственным нагнетением в них воздуха дает обычную остановку дыхания (рефлекс Hering-Breuer), которая, как правило, отсутствует, если вагусы перерезаны на шее. Естественная мысль, которая при этом напрашивается, что не легочные рецепторные волокна вагусов причастны к урежению дыхательного ритма, имеющего место при перерезке общих стволов вагусов на шее.

J. F. и C. Neumans (3), работая на собаках, точно так же пришли к выводу, что урежение дыхательного ритма при двусторонней ваготомии на шее не обязано своим происхождением легочным рецепторным волокнам. Они полагают, что урежение дыхательного ритма связано с перерезкой рецепторных сердечно-аортальных волокон, проходящих в стволе вагуса. Так называемый дыхательный вагусный тонус («respiratory vagal tone») имеет не легочное, а сердечно-аортальное происхождение.

Sharpey-Schafer (4), работая главным образом на кошках, пришел к выводу, что урежение дыхательного ритма обусловлено механическим препятствием дыханию, вызванным параличом гортанных мышц, сопровождающимся спадением и приближением друг к другу щито-черпаловидных (голосовых) связок, урежение дыхательного ритма вызывается не перерезкой рецепторных легочных волокон, а перерезкой двигательных волокон, образующих возвратный нерв (*n. laryngeus infer.*).

M. Dowall (5) опубликовал эксперименты на кошках, в которых он наблюдал, что не всегда перерезка вагусов на шее вызывает урежение ритма дыхательных движений. Так, если произвести перерезку вагусов на шее у кошки, находящейся в состоянии ацидоза, асфиксии, после инъекции адреналина и вообще в возбужденном состоянии, то в результате можно не получить никакого изменения в ритме либо очень малое изменение. В то же время перерезка вагусов в условиях покоя, акапнии, алкалоза, инъекции эрготамин вызывает резко выраженное замедление дыхательного ритма.

И. А. Аршавский сообщил мне, что ему неоднократно приходилось наблюдать в условиях острого опыта на собаках, что перерезка вагусов на шее (производившаяся по другому поводу) не всегда вызывает замедление дыхательного ритма, особенно, если перерезка произведена в условиях возбужденного состояния животного. При этом, особенно в условиях пробуждения животного от наркоза, уже вызванное замедление дыхательного ритма могло по ходу опыта смениться первоначальным или даже более высоким ритмом. Стало быть, дыхательный центр, уредивший свою периодическую деятельность вследствие исчезновения проприоцептивных импульсов с вагуса, может поднимать свою лабильность и тем самым уcatchать периодические приступы возбуждения за счет экстероцептивных импульсов.

И. П. Павлов (6), Качковский (7), Чешков (8) на хронических безвагусных собаках, сохраненных в живых по методу И. П. Павлова, отмечали повышение дыхательного ритма до 70—80 в 1 минуту (вместо 4—5 дыханий в 1 минуту) в условиях, требующих усиленной работы дыхательного аппарата (прогулка, бег).

Anger и Samaap (9) подвергли тщательному экспериментальному анализу выводы Boothby и Shamoff (1), Sharpey-Schafer (4) и Neumans (3), причем ни один из выводов цитируемых авторов не был ими подтвержден. Anger и Samaap приходят к заключению, что эффект урежения дыхательного ритма при двусторонней ваготомии обязан своим происхождением денервации легких.

Все цитированное выше относится к наблюдениям на взрослых животных. Имеются немногочисленные наблюдения на молодых животных, согласно которым последние особенно чувствительны к двусторонней перерезке вагусов. Legallois (10), первый отметивший это, объясняет быстро наступающую смерть у них задушением, происходящим вследствие паралича гортанных мышц и спадением мягких и нежных стенок гортани. Кстати, Legallois первый установил различие между параличом гортани и параличом легочных ветвей вагуса, имеющим место после двусторонней ваготомии. Паралич гортани он устранял трахеотомией. Аршавский (11) наблюдал поразительную чувствительность щенят в возрасте до 1 месяца к перерезке вагусов уже в остром опыте. В то время как односторонняя перерезка вагуса почти никак не сказывалась на щенке не только в условиях острого, но и хронического наблюдения, к перерезке второго вагуса щенки проявляли чрезвычайно выраженную чувствительность. Кроме того, И. А. Аршавский, регистрируя кровяное давление у новорожденных щенят после перерезки второго вагуса на шее, наблюдал заметно выраженное урежение дыхательного ритма по изменению продолжительности дыхательных колебаний кровяного давления (см. в цитируемой работе кривую № 8).

Наши данные касаются наблюдений за изменением дыхательного ритма на ранних стадиях постэмбрионального периода и на достаточно зрелых

эмбрионах, связанных с материнским организмом через пуповину. Доступ к таким эмбрионам осуществлялся через кесарево сечение.

Полученные результаты на новорожденных

Острые опыты ставились на щенятах и котятках в возрасте от 1 часа (почти тотчас после рождения) до 1 месяца в условиях эфирного наркоза.

Всего было поставлено 25 опытов.

Регистрация дыхания производилась путем соединения трахеи через большую бутыл (12 л) с регистрирующей мареевской капсулой. Таким образом, трахеотомия, производившаяся у подопытных новорожденных, исключала возражения относительно возможных изменений в дыхании за счет паралича гортани. Бутыл, снабженная нижним тубусом и краном, время от времени вентилировалась с помощью двойной груши. Разобщение легких от дыхательного центра производилось двояким образом: либо простой перерезкой вагусов на шее, либо холодовой блокадой вагусных импульсов из легких. В последнем случае вагусы помещались на серебряные крючки, опущенные другим своим концом в чашечку с охлаждающей смесью, состоявшей из снега и соли.

Данные, полученные на новорожденных животных, позволяют прийти к выводу, что регуляция дыхания через вагус наступает, очевидно, уже тотчас после рождения.

Пневмограмма рис. 1 иллюстрирует эффект перерезки левого вагуса у щенка 3 часов после рождения на фоне дыхания в условиях уже перерезанного до этого правого вагуса.

Из этой пневмограммы отчетливо видно тотчас же наступающие резкое урежение и углубление дыхания, что находит свое выражение в удлинении инспираторной фазы и в чрезвычайно выраженном удлинении экспираторной паузы.

В большинстве опытов перерезка одного вагуса (правого или левого — безразлично) не вносит никаких изменений в дыхательный ритм; они наступают тотчас после перерезки второго вагуса. Однако в некоторых опытах достаточно было перерезать один вагус, чтобы получить резкое изменение в глубине дыхания, но без малейшего изменения в ритме. Пневмограмма рис. 2, полученная на щенке 4 дней от рождения, дает пример такого эффекта от перерезки только одного левого вагуса.

Точно такие же данные нами были получены при выключении вагусов холодовой блокадой. По прекращении холодовой альтерации восстанавливался первоначальный дыхательный ритм. Скорость восстановления зависела от длительности охлаждения нерва. Пневмограмма рис. 3 иллюстрирует эффект изменения дыхания при холодовой блокаде вагуса.

На этой пневмограмме видно, как при наступающем охлаждении нерва дыхание становится более глубоким и ритм дыхательных движений резко замедляется. По снятии блокады дыхательный ритм возвращается к первоначальной величине.

В большинстве опытов мы наблюдали после двусторонней ваготомии на шее чрезвычайно выраженную пенистую секрецию, заполнявшую полностью дыхательные пути. Если перерезку вагусов произвести у нетра-

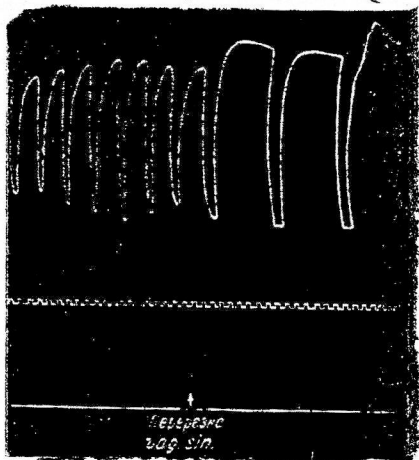


Рис. 1. Щенок, возраст 3 часа. Изменение дыхательного ритма при перерезке второго вагуса

хеотомированного щенка или котенка, то сочетание паралича гортани с заполнением дыхательных путей слизью ведет к быстрой смерти от задушения, которая наступает через 20—30 минут после перерезки вагусов. Трахеотомия позволяла исключить влияние паралича гортани и устранять по мере накопления сецернируемую жидкость. В этих условиях наблюдение за новорожденными могло продолжаться 4—6 часов, но тем не менее они уже в условиях острого опыта, как правило, гибнут.

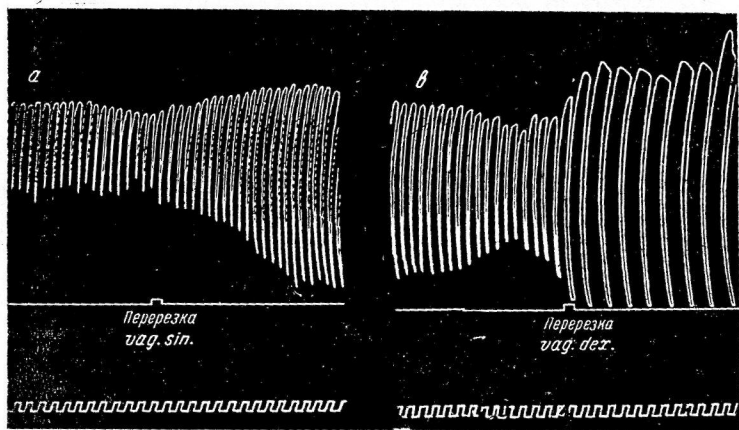


Рис. 2. Щенок, возраст 4 дня. Изменение дыхательного ритма при перерезке: а — одного, в — двух вагусов

Аналогичные только что описанным результаты мы получили на недоносках, искусственно рожденных через кесарево сечение.

Все исследованные нами щенята и котята без исключения после двусторонней ваготомии давали феномен в а г у с-д и с п н о е.

На основании сказанного мы можем сделать вывод, что вагус принимает участие в регуляции дыхательного ритма уже с самых ранних стадий. Эти опыты, однако, не позволяют прийти к заключению, во-первых, пу-

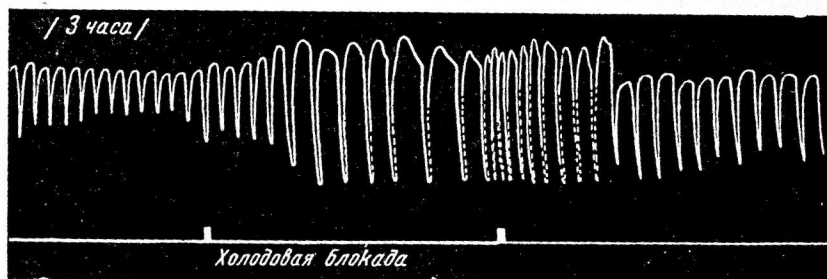


Рис. 3. Щенок, возраст 3 часа. Изменение дыхательного ритма при выключении вагусов холодной блокадой

скается ли вагусная регуляция в ход тотчас же после возникновения первых дыханий, и, во-вторых, причастна ли к замедлению дыхания перерезка именно легочных рецепторных волокон, а не других, скажем, сердечно-аортальных по Нейманс (3). Ответить на эти вопросы нам помогли исследования на эмбрионах.

В 1888 г. Ahlfeld и вслед за ним его ученик Weber (12) сообщили свои наблюдения относительно внутриутробных дыхательных движений ребенка, до них еще не описанных, с средним ритмом 61 в 1 минуту. После длительной дискуссии факт этот был

окончательно подтвержден R. Reifferscheidt (13), причем им было установлено, что наблюдаемый через стенку живота дыхательный ритм плода не совпадал ни с ритмом дыхания матери, ни с ритмом ее сердечной деятельности.

Эти внутриутробные дыхательные движения были описаны и для животных (собака, кошка) Winslow, Paul Schel (1798—1800 гг.), Leclard [1815 (14)]. Однако наличие внутриутробных дыхательных движений у животных категорически отрицалось M. Runge и затем N. Zuntz (15). И. А. Аршавский (16), занимаясь анализом механизма возникновения первого дыхательного акта, обнаружил у собак и кошек в поздние сроки беременности отчетливо видимые через стенку околоплодных оболочек внутриутробные дыхательные движения. Они выражались в ритмических дыхательных движениях носовых отверстий, грудной клетки и живота. Эти движения продолжаютя после того, как удаляется околоплодная жидкость и эмбрион высвобождается из яйцевых оболочек, продолжая сохранять связь с материнским организмом через пуповину. Чаще всего эти внутриутробные дыхательные движения наблюдаются лишь у зрелых, покрытых шерстью эмбрионов.

Передо мной стояла задача проследить результат перерезки вагусов на внутриутробных дыхательных движениях.

Беременным сукам в условиях морфинно-эфирного наркоза и беременным кошкам при эфирном наркозе производилась операция кесарева сечения. По вскрытии матки и околоплодного мешка эмбрион извлекался на марлю и вату, продолжая сохранять связь с матерью. Срок беременности был большей частью близким к естественным родам, что обеспечивало наличие этих внутриутробных движений, а также жизнеспособность плода, необходимую для дальнейшего наблюдения над ним.

Всего было поставлено 50 опытов. Наблюдая за такого рода эмбрионами, мы отметили, что ритм внутриутробных дыхательных движений составляет у котят в среднем 20—25 (иногда доходя до 40) в 1 минуту, у щенят — в среднем 8—15 (иногда доходя до 30). Ритм этот непостоянен и может колебаться по ходу наблюдения в довольно широких пределах. Иногда дыхание может совсем остановиться на 2—3 минуты, после чего возобновляется с первоначальным или уже новым ритмом.

Перерезка вагусов на шее производилась на фоне более или менее постоянного дыхательного ритма. Разрез кожи и осуществление доступа к вагусам сопровождалось иногда изменением дыхательного ритма, чаще всего учащением, без изменения глубины дыхания.

В противоположность эффекту перерезки вагусов у животных, рожденных естественным или искусственным путем, на эмбрионах явления в а г у с-д и с п н о е при двусторонней перерезке вагусов мы не получили. Не было отмечено, за исключением редких случаев, никаких изменений ни в ритме внутриутробных дыхательных движений, ни в амплитуде их. В тех немногих случаях, когда происходило урежение дыхательного ритма, изменения амплитуды дыхательных движений совершенно не происходило. Между тем для в а г у с-д и с п н о е прежде всего типично резкое увеличение амплитуды, выраженное в виде судорожной затажной инспирации. Табл. 1 иллюстрирует полученные результаты.

Отсутствие влияния перерезки вагусов на шее на ритм и амплитуду внутриутробных дыхательных движений было тем более поразительно, что достаточно было перевязать пуповину и эмбриону перейти к внеутробным дыхательным движениям, как тотчас же начиналось дыхание типа резко выраженного в а г у с-д и с п н о е. Естественно было думать, что ритм внутриутробных дыхательных движений не имеет вагусной регуляции. Придя к такому выводу, мы вправе были поставить перед собой вопрос, сопровождаются ли дыхательные движения эмбриона вхождением воздуха в легкие. Walz (17), обсуждая физиологический смысл внутриутробных дыхательных движений у плода, полагал, что, хотя движения грудной клетки и сокращения диафрагмы сопровождаются изменением дондерсова давления, тем не менее околоплодная жидкость не переходит за пределы голосовой щели. В нашем случае при извлечении плода

наружу и обеспечении ему соприкосновения с наружным воздухом можно было думать, что дыхательные движения ноздрей, грудной клетки и диафрагмы сопровождаются поступлением воздуха в легкие. Мы поставили перед собой задачу проверить это экспериментально.

После того как эмбрион дышал достаточно долгое время, мы вскрывали грудную клетку и извлекали легкие на предмет легочной пробы. На всякий случай трахея была предварительно (до вскрытия грудной клетки) зажата, чтобы избежать возможности при дополнительных внешних раздражениях перехода от внутриутробных дыхательных движений к внеутробным. Легочная проба обнаружила, что внутриутробные дыхательные движения не сопровождаются вхождением воздуха в легкие: легкие внутриутробно дышавшего эмбриона при погружении в воду тонут. Этот интересный факт позволил нам сделать следующие два заключения.

Во-первых, очевидно, невзирая на внутриутробные дыхательные движения, голосовая щель, повидимому, закрыта, что не позволяет воздуху проникать в легкие. Что это действительно так, мы убедились в экспериментах с трахеотомией. Если у внутриутробно дышавшего эмбриона сделать трахеотомию, легочная проба даст положительный результат, т. е. свидетельствует о вхождении воздуха в легкие. Очевидно, можно допустить, что переход от внутриутробных дыхательных движений к внеутробным сопровождается, в частности, раскрытием голосовой щели. Попытка записать внутриутробные дыхательные движения нам не удалась, так как, очевидно, легкие не дают заметных изменений в объеме, а если эти изменения и существуют, то, они очень поверхностны и не дают возможности записать их обычным методом пневмографии, в то время как такой метод позволяет очень чувствительно регистрировать внеутробное дыхание.

Во-вторых, констатируя отсутствие изменений в объеме легких во время внутриутробных дыхательных движений, мы можем понять, почему перерезка вагусов на шее не дает у эмбриона феномена в а г у с-д и с п н о е.

Адекватным стимулом для рецептивных окончаний легочных ветвей вагуса, как известно, является растяжение легочной паренхимы во время вдоха. Отсутствие растяжения легочной паренхимы во время внутриутробных дыхательных движений делает понятным неучастие вагуса к регуляции ритма этих движений. Картина резко меняется, как только ваготомированный эмбрион переходит от внутриутробных дыхательных движений к внеутробным, что имеет место при перевязке пуповины. Уже с первого внеутробного дыхания мы имеем вместо обычного нормального дыхания резко выраженную картину в а г у с-д и с п н о е.

После перевязки пуповины у нормального неваготомированного эмбриона первое дыхательное движение начинается через 1,5—2 минуты, вслед за которым постепенно устанавливается нормальный ритм дыхания — у котят 40—60 в 1 минуту, у щенят — 20—30 в 1 минуту.

После перевязки пуповины у ваготомированного эмбриона первое дыхание наступает также через 1,5—2 минуты, за которым следует дыхание типа в а г у с-д и с п н о е. При этом мы имели возможность обнаружить, что наступающий ритм вагусного дыхания неодинаков в зависимости от того, является ли ваготомированный эмбрион трахеотомированным или нет. В условиях отсутствия трахеотомии, при переходе к внеутробным дыхательным движениям, ритм в а г у с-д и с п н о е равен 1,2—3 дыханиям в 1 минуту, причем каждое дыхательное движение характеризуется затяжной инспирацией, при которой стенки грудной клетки западают внутрь. Такие котята или щенята живут не более 20—30 минут, после чего гибнут, очевидно, от задушения.

Если же ваготомированному эмбриону сделана трахеотомия, то при переходе к внеутробным дыхательным движениям ритм в а г у с-д и с п

ное у котят составляет 10—15—20 в 1 минуту (вместо 40—60), у щенят — 2—4 в 1 минуту (вместо 20—30). Но и в этих случаях наступает сравнительно быстро смерть — через промежуток времени от 30 минут до 4 часов, которая уж в данном случае не может быть приписана задушению.

Таблица 1. Внутриутробные дыхательные движения

Эмбрион	Ритм дыхательного движения в 1 минуту	
	до перерезки вагусов	после перерезки вагусов
Котенок	20—10	13—15
»	18—3	7
»	30—22	13
»	9—8	9—11
Щенок	16	10
Котенок	14—15	13—15
»	9—13	9—13
Щенок	7	7

Таблица 2. Внеутробные дыхательные движения

Подопытное животное	Ритм вагус-диспное		Продолжительность жизни	Примечание
	нетрахеотомированных	трахеотомированных		
Котенок	1	—	13 мин.	Нормально 60—80 дыханий в 1 минуту
»	3—1	—	20 »	
»	2—1	—	36 »	
»	14—1	—	5 час. 30 мин.	
»	1	—	30 мин.	
»	4—1	—	20 »	
»	—	18—30—2	4 часа	
»	1—2	—	60 мин.	
»	—	8—32	6 час.	
Щенок	1	—	20 мин.	
»	1	—	15 »	
»	—	1—2	20 »	
»	—	1—2	22 »	

Табл. 2 иллюстрирует у различных щенят и котят ритм вагус-диспное в условиях трахеотомии и без таковой и продолжительность жизни после рождения.

Таким образом, не останавливаясь здесь на вопросе о механизме возникновения первого дыхательного акта (чему посвящено у нас в лаборатории специальное исследование И. А. Аршавского), мы можем сделать заключение, что вагус как регулятор дыхательного ритма вступает в силу уже после первого дыхательного акта. Вместе с тем изложенные факты являются подтверждением данных Ангер и Samaan (9), согласно которым замедление дыхательного ритма и вся картина вагус-диспное, имеющая место при двусторонней ваготомии на шее, обязана своим происхождением рецепторным волокнам легких.

Выше мы отметили, что на ранних стадиях постэмбрионального периода перерезка вагусов обуславливает заметно выраженную секрецию слизистой оболочкой дыхательных путей.

То же самое мы наблюдали и при перерезке вагусов у эмбрионов. Имея в виду специальный анализ этого явления в будущем, мы только хотели бы здесь отметить этот факт как имеющий, видимо, значение в патологии в связи с возможными различными поражениями вагуса. Сочетание этой обильной секреции совместно с параличом гортани может быть сильно выраженным фактором задушения в раннем возрасте.

Выводы

1. Двусторонняя ваготомия у щенят и котят в ранних стадиях пост-эмбрионального периода дает типично выраженную картину вагус-диспное уже с первых часов жизни животного.
2. Внутриутробные дыхательные движения эмбриона, связанного с матерью через пуповину и соприкасающегося с внешним воздухом, отличаются от внеутробных тем, что они не сопровождаются вхождением воздуха в легкие, о чем свидетельствует легочная проба.
3. Двусторонняя ваготомия у внутриутробно дышащего эмбриона, связанного с матерью через пуповину, не вызывает типичных изменений в ритме и амплитуде дыхательных движений, т. е. не дает эффекта вагус-диспное.
4. Вагус как регулятор дыхательного ритма вступает в силу после первого внеутробного дыхательного акта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boothby W. a. Schamoff V., Am. J. of Phys., 37, 418, 1915.—2. Boothby W. a. Berry F., Am. J. of Phys., 37, 433, 1915.—3. Heumans J. F. et Heumans C., C. r. Soc. Biol., Paris, 99, 633, 1928.—4. Sharpey-Schafer E., Quart. Journ. of Exp. Phys., 12, 231, 1919.—5. M'Dowall, Quart. Journ. of Exp. Phys., XVI, N 3, 1926.—6. Павлов И. П., Труды общества русских врачей в СПб, март—апрель, стр. 47, 1896.—7. Качковский П., О выживании собак после одновременного иссечения блуждающих нервов на шее (диссертация), стр. 62, СПб, 1899.—8. Чешков А. М., Год семь месяцев жизни собаки после одновременного иссечения обоих блуждающих нервов на шее (диссертация), стр. 49, 58, СПб, 1902.—9. Ангер G. a. Samaan A., J. of Phys., 77, 1, 1932.—10. Цит. по П. Качковскому (7), стр. 6, и Чешкову (8), стр. 9.—11. Аршавский И. А., Нервная регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы в онтогенезе, Биомедгиз, стр. 25, 1936.—12. Цит. по Bayer, Bethe's Handb., 2, 282, 1925.—13. Reifferscheidt R., Pflüg. Arch., 140, 1, 1911.—14. Цит. по Bayer, Bethe's Handb., 2, 282, 1925.—15. Цит. по R. Reifferscheidt'у. — 16. Аршавский И. А., Нервная регуляция деятельности дыхательного аппарата в онтогенезе. Сообщение III. К механизму возникновения первого дыхательного акта. Готовится к печати. — 17. Walz W., Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., LX, 331, 1922.

NERVOUS CONTROL OF THE ACTIVITIES OF THE RESPIRATORY APPARATUS IN ONTOGENESIS

1. ALTERATIONS OF RESPIRATORY RHYTHM ON DOUBLY VAGOTOMIZED EMBRYOS AND NEWBORN

A. P. Kriuchkova

From the Laboratory of Age Phtisiology (Head Prof. I. A. Arshavsky), Deptm. of Physiology (Head — Prof. I. P. Rasenkov), VIEM, Moscow

The authors objective consisted in analyzing the mechanism of nervous control of respiration at different stages of ontogenesis. In the present, first paper, the results of experiments with double vagotomy at the neck are reported, giving a picture of the part taken by the vagi in the control of respiratory activity. The author's conclusions are as follows:

1. Double vagotomy at early stages of post-embryonic development in puppies and kittens calls forth the typical condition of vagus dyspnea as early as a few hours after birth.

2. As evidenced by the pulmonary test, the intrauterine respiratory movements of the embryo, connected to the mother by the umbilical cord and exposed to atmospheric air, differ from extrauterine respiration in that they are not attended by drawing in of air into the lungs.

3. In the embryo connected to the mother through the umbilical cord and exhibiting intrauterine respiration double vagotomy does not bring about the typical alterations of the rhythm and amplitude of respiratory movements, constituting the phenomenon of vagus dyspnea.

4. The control of respiratory rhythm by the vagus enters into play after the first extrauterine breathing act.

О ВЛИЯНИИ ХОЛИНА И АЦЕТИЛХОЛИНА НА ХРОНАКСИЮ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ЗОНЫ МОЗГОВОЙ КОРЫ

А. А. Маркосян

Из кафедры физиологии Московского государственного педагогического института (зав. кафедрой — проф. Е. Б. Бабский)

Поступила в редакцию 19.IV.1937 г.

Данная работа представляет собой дальнейшее развитие исследований (Бабский и Маркосян; Ковырев и Маркосян), посвященных изучению гуморальных влияний на возбудимость мозговой коры и выяснению вопроса об образовании физиологически активных веществ в головном мозгу при его раздражении.

В предыдущих работах было показано, что при электрическом раздражении головного мозга образуются какие-то физиологически активные вещества, которые гуморальным путем способны изменять возбудимость мозговой коры. Опыты, предпринятые в целях изучения характера действия адреналина и питуитрина на хронаксию двигательной зоны коры мозга, показали, что эти вещества оказывают на хронаксию мозговой коры диаметрально противоположное действие по сравнению с гуморальным влиянием веществ, образующихся при раздражении головного мозга. При изучении этого вопроса по предложению проф. Е. Б. Бабского было предпринято исследование влияния холина и ацетилхолина на хронаксию двигательной зоны мозговой коры.

Методика

У собаки, находящейся под эфирно-морфинным наркозом, производилась трепанация черепа над двигательной зоной мозговой коры. Разрезалась твердая мозговая оболочка и обнажался участок коры, раздражение которого вызывало сгибание задней лапы. Хронаксия определялась хронаксиметром Бургиныона. Определение хронаксии начиналось через 2—3 часа после прекращения наркоза. Определения производились с промежутками в 10—15 минут до получения ряда относительно твердых показателей. Холин и ацетилхолин инъецировались в заранее отпрепарированную яремную вену или в сонную артерию.

Экспериментальные данные

При внутривенной инъекции 1—2 см³ раствора холина (1 : 200), т. е. 0,3—1,0 мг на 1 кг, наблюдалось резкое укорочение хронаксии двигательной области коры мозга с последующим возвратом к первоначальной величине. В доказательство этого приведем один из протоколов.

Во всех опытах после инъекции холина наблюдалось резкое повышение возбудимости двигательной зоны коры головного мозга. Повышенная возбудимость длилась 20—25 минут, после чего хронаксия устанавливалась на первоначальной величине. Altenburger и Kroll наблюдали укорочение хронаксии мышц под влиянием холина у децеребрированной лягушки. По всей вероятности, холин, как и адреналин, не нарушает существующего изохронизма между двигательной областью мозговой коры и эффекторным аппаратом.

Опыт 28.X.1936 г.

У собаки произведена трепанация черепа над двигательной зоной задней конечности.
Отпрепарирована яремная вена. Препаровка окончена в 12 час. 10 мин.

Время	Реобазав V	Хронаксиав г	Примечание
3 час. 50 мин.	12,5	1,84	В 4 часа 30 мин. внутривенно введен 1 см ³ раствора холина (1 : 200)
4 » 10 »	12,0	1,84	
4 » 25 »	12,0	1,84	
4 час. 37 мин.	15,0	0,92	В 4 часа 52 мин. внутривенно введены 2 см ³ раствора холина
4 » 43 »	12,5	1,20	
4 » 50 »	12,0	1,96	
4 час. 55 мин.	14,0	2,00	
4 » 57 »	14,0	1,32	
5 » 06 »	15,0	1,20	
5 » 17 »	15,0	2,00	

Инъекция ацетилхолина (25—50 γ на 1 кг веса собаки) вызывает также резкое повышение возбудимости двигательной зоны мозговой коры.

Опыт 4.XI.1936 г.

У собаки произведена трепанация черепа над двигательной зоной мозговой коры.
Отпрепарирована яремная вена. Препаровка окончена в 12 час. 5 мин.

Время	Реобазав V	Хронаксиав г	Примечание
3 часа 12 мин.	25,0	3,00	В 3 часа 42 мин. внутривенно введен ацетилхолин (25 γ на 1 кг веса собаки)
3 » 30 »	25,5	2,96	
3 часа 45 мин.	25,0	3,20	В 4 часа 46 мин. внутривенно введен ацетилхолин (50 γ на 1 кг веса собаки)
3 » 50 »	23,0	2,60	
3 » 58 »	25,0	2,54	
4 » 08 »	25,0	2,80	
4 » 32 »	24,0	2,84	
4 часа 54 мин.	27,0	1,96	
5 » 09 »	26,0	2,80	
5 » 25 »	32,0	2,76	

Как видно из вышеприведенного протокола, введение незначительных доз ацетилхолина вызывает повышение возбудимости двигательной зоны мозговой коры. Повышенная возбудимость длится 30—40 минут. В данном

опыте, а также в некоторых других опытах непосредственно после инъекции ацетилхолина наблюдалось кратковременное понижение возбудимости двигательной области коры. Вероятно, это понижение возбудимости связано с действием ацетилхолина на сердечно-сосудистую систему, а последующее повышение возбудимости, возможно, объясняется его влиянием непосредственно на мозговое вещество.

При изучении влияния ацетилхолина выяснилось, что большие дозы оказывают противоположное влияние, а именно понижают возбудимость двигательной сферы мозговой коры. Подтвердим сказанное протоколом одного из опытов.

Опыт 25.XI.1936 г.

У собаки произведена трепанация черепа над двигательной областью мозговой коры. Отпрепарирована яремная вена. Препаровка окончена в 11 час. 50 мин.

В р е м я	Реобаза в V	Хронаксия в в	П р и м е ч а н и е
3 часа 50 мин.	21	2,72	В 4 часа 7 мин. внутривенно введен ацетилхолин (25 γ на 1 кг веса собаки)
4 » 02 «	21	2,76	
4 часа 12 мин.	21	2,16	В 4 часа 45 мин. внутривенно введен ацетилхолин (625 γ на 1 кг веса собаки)
4 » 20 »	20	2,36	
4 » 25 »	22	2,60	
4 » 40 »	20	2,76	
4 часа 52 мин.	22	4,40	
5 » 0 »	22	3,44	
5 » 27 »	21	2,96	
5 » 35 »	21	2,80	

Таким образом, как видно из приводимого протокола, большие дозы ацетилхолина (в наших опытах 500—625γ на 1 кг веса собаки), в противоположность малым дозам, вызывают резкое удлинение хронаксии, т. е. понижение возбудимости двигательной сферы головного мозга. Пониженная возбудимость, вызванная большими дозами ацетилхолина, длится 30—40 минут, после чего возвращается к первоначальной величине.

В ы в о д ы

1. Внутривенное введение 5—10 мг холина (0,3—1,0 мг на 1 кг веса собаки) вызывает в течение 20—25 минут резкое укорочение хронаксии двигательной зоны коры головного мозга.

2. Ацетилхолин в дозе 25γ на 1 кг веса собаки вызывает в течение 30—40 минут весьма значительное укорочение хронаксии двигательной зоны мозговой коры.

3. Большие дозы ацетилхолина (500—625γ на 1 кг веса собаки) вызывают в течение 30—40 минут резкое удлинение хронаксии двигательной сферы коры головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

Бабский и Маркосян, Физиол. журн. СССР, 23, 1937. — Ковырев и Маркосян, Арх. биол. наук, 46, в. 3, 1937. — Altenburger и Kroll, Pflug. Arch. Physiol., 223, 1930.

ON THE INFLUENCE OF CHOLIN AND ACETYLCHOLIN ON THE CHRONAXIE OF THE MOTOR ZONE OF THE BRAIN CORTEX

A. A. Markosyan

From the Chair of Physiology (Prof. E. B. Babsky)
of the State Pedagogical Institute, Moscow

This paper is one of a series (Babsky and Markosyan; Kovirev and Markosyan) devoted to the study of the humoral influences on the irritability of the brain cortex and the development of physiologically active substances in the brain cortex by its irritation. In the preceding investigations it was shown that the electrical irritation of the brain cortex causes the formation of a physiologically active substance which, acting humorally, increases the irritability of the brain cortex. A study of the action of adrenalin and pituitrin showed that these substances act directly opposite to those substances which develop during the irritation of the brain cortex.

The purpose of this experiment was to study the action of cholin and acetylcholin on the chronaxie of the motor zone of the brain cortex. The method used was described in detail in the preceding papers. Cholin and acetylcholin were injected into a previously prepared jugular vein or in the carotid artery.

C o n c l u s i o n s

1. The intravenous injection of 5—10 mg of cholin (0.3—1.0 mg. per kg body weight of the dog) in the course of 20—25 minutes causes a sharp shortening of the chronaxie of the motor zone of the brain cortex.
 2. In the course of 30—40 minutes a dose of 25 γ of acetylcholin per kg body weight of the dog, causes a very considerable shortening of the chronaxie of the motor zone of the brain cortex.
 3. Large doses of acetylcholin (500—625 γ per kg body weight of the dog) in the course of 30—40 minutes produce a sharp lengthening of the chronaxie of the motor zone of the brain cortex.
-

ОБ ОБРАЗОВАНИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
В НЕРВНЫХ СТВОЛАХ

СООБЩЕНИЕ I

Е. Б. Бабский

Из физиологической лаборатории Московского
государственного педагогического института (зав.
лабораторией — проф. Е. Б. Бабский)

Поступила в редакцию 21.XI.1937 г.

С тех пор как работами Loewi, Dale, Cannon, Basq и других исследователей установлен факт гуморальной передачи возбуждения с нервного волокна на эффекторный орган, вопрос о природе и месте образования химических медиаторов нервного импульса не сходит с повестки дня современной физиологии.

В настоящее время можно считать установленным, что в периферических аппаратах вегетативной нервной системы образуются два вида веществ: ацетилхолино- и адреналиноподобные. Образование этих веществ является специфичным для определенной группы нервных окончаний.

На этом основании Dale (1) дал свою классификацию нервных окончаний вегетативной нервной системы, разделив их на холинергические и адренергические. Классификация Dale не вполне совпадает с анатомической классификацией, т. е. разделением нервов на симпатические и парасимпатические, так как к холинергическим окончаниям, согласно Dale, относятся не только парасимпатические концевые аппараты, но также окончания всех преганглионарных симпатических волокон и постганглионарных нервов потовых желез.

По всей вероятности, вещества, образующиеся в нервных окончаниях, являются характерными для нервного возбуждения продуктами метаболизма. Вопрос о природе этих физиологически активных веществ многочисленными современными экспериментальными исследованиями поставлен на твердую почву. Однако ход химических превращений, ведущих к образованию этих веществ, пока совершенно не изучен. Равным образом совершенно неясен вопрос о точной локализации места образования химических медиаторов нервного импульса. В ответ на этот вопрос высказываются только гипотетические соображения. Некоторые авторы считают местом образования физиологически активных веществ нервные окончания, другие — периферический орган. В недавнее время Lapicque (2) высказал гипотезу, что в скелетной мышце ацетилхолиноподобная субстанция образуется вблизи ядер поперечнополосатого мышечного волокна.

В связи с вопросом о месте образования физиологически активных веществ, возникающих при нервном возбуждении, равно как и для всей той новой области физиологического исследования, которая развилась со времени работ Loewi, выдающийся интерес имеют эксперименты, обнаружившие физиологически активные вещества в нервном стволе.

Первой работой, посвященной данному вопросу, было исследование Calabro (3). Этот автор отпрепаровывал у кролика на шее *n. vagus* и *n. sympathicus*, перерезал их и погружал концы периферических отрезков в небольшие склянки, наполненные раствором Рингера. Затем производилось в течение 10 минут раздражение нерва индукционным током, после

чего исследовались путем перфузии через изолированное сердце черепахи физиологические свойства жидкости, в которую был погружен тот или иной нервный ствол. В подобных опытах Calabro наблюдал отрицательное хроно- и инотропное влияние на изолированное сердце жидкости Рингера, в которую был погружен раздражаемый отрезок п. vagi, и положительное хроно- и инотропное действие жидкости, в которой находился раздраженный п. sympathicus. Эти данные указывают, что не только в нервных окончаниях, но и в самом нервном стволе могут образовываться специфические физиологически активные вещества.

В следующей работе Calabro (4) нашел, что жидкость Рингера, в которую был погружен бедренный нерв, вызывает при внутривенной ее инъекции изменение возбудимости мозговой коры.

Росин (5), повторявший опыты Calabro с воздействием на изолированное сердце активных веществ, образующихся при раздражении нервного ствола, пришел к несколько иным выводам. По его данным, в нервных стволах блуждающего и седалищного нервов образование физиологически активных веществ зависит от направления нервного импульса. При центробежных импульсах в стволе п. vagi образуется ацетилхолиноподобное вещество; при центростремительных же импульсах образование этого вещества отсутствует. На основании своих опытов Росин делает, по нашему мнению, весьма смелый и необоснованный вывод о различии химизма нервного ствола при центробежных и центростремительных импульсах и о необходимости пересмотра классических представлений о двусторонней проводимости нервного волокна.

Кроме вышеуказанных исследований, в связи с интересующим нас в данной работе вопросом необходимо упомянуть исследования Binet и Minz (6, 7, 8). Эти авторы приготавливали экстракты из ствола п. vagi и исследовали действие экстракта на дорзальный мускул пиявки — препарат, высокочувствительный к ацетилхолину. Эксперименты Binet и Minz обнаружили увеличенное содержание ацетилхолиноподобной субстанции в экстрактах раздраженного нерва по сравнению с экстрактами нерва, не подвергавшегося раздражению. Вместе с тем авторы показали, что раздражение блуждающего нерва влечет за собой образование в нерве какого-то вещества, сенсibiliзирующего мышцу пиявки, т. е. повышающего ее чувствительность по отношению к малым дозам ацетилхолина.

В связи с большой принципиальной важностью как для интересующей нас проблемы химической передачи нервного импульса, так и для физиологии нервных волокон вопроса об образовании активных веществ в нервном стволе мы занялись его изучением и в данном сообщении публикуем наши первые результаты.

Конкретной задачей, стоявшей перед нами в начале работы, было воспроизвести опыты Calabro и исследовать возможность возникновения активных веществ в различных нервных стволах собаки и кролика при их раздражении.

Всего нами было произведено 56 опытов, которые могут быть разделены на две серии.

В первой серии были поставлены опыты над 35 собаками по следующей методике. Под морфийно-эфирно-хлороформным наркозом у собаки отпрепаровывался ствол п. vago-sympathicus и затем производилось разделение п. sympathicus от п. vagi по возможности на большом расстоянии. Затем высоко (под gangl. nodosum) нервные стволы перерезались. Препаровка производилась сначала на одной стороне шеи, затем, во второй половине опыта, — на другой стороне. Во многих опытах на второй стороне шеи перерезка п. vago-sympathicus производилась по возможности низко, на уровне ключицы у места вхождения нерва в грудную полость. Перерезанные концы отпрепарованных длинных нервных стволиков, т. е. при высокой перерезке головной конец периферического отрезка п. vagi или центрального отрезка п. sympathicus, а при низкой перерезке периферический конец центрального отрезка п. vagi, погружались в небольшие стеклянные чашечки емкостью в 20 см³, наполненные раствором

Рингера. Состав рингеровского раствора был таков: NaCl —6,5 г, NaHCO_3 — 0,2 г; KCl — 0,1 г, CaCl_2 — 0,1 г на 1 000 cm^3 воды.

В опытах с *p. ischiadicum* производилась перерезка нерва по возможности высоко или низко. В первом случае погружался в склянку с жидкостью Рингера центральный конец периферического отрезка, во втором же случае в жидкость Рингера был опущен периферический конец центрального отрезка *p. ischiadici*.

На расстоянии 4—5 см от места перерезки на тот нервный ствол, конец которого погружался в раствор Рингера, накладывались серебряные или платиновые электроды и производилось раздражение нерва. Разная высота перерезки нервного ствола, погружение в жидкость Рингера центрального или периферического отрезков нерва и их раздражение имели целью исследовать образование физиологически активных веществ как при центrostремительных и антидромных, так и центробежных импульсах.

Раздражение нерва производилось от индукционной катушки Дюбуа-Реймона. Источником тока был аккумулятор в 2 или 4 V. В качестве прерывателя употреблялся вагнеровский молоточек. Применялась для раздражения минимальная сила тока, необходимая для того, чтобы вызвать при приложении к периферическому отрезку *p. vagi* резкое замедление или даже полную остановку сердца. Раздражение нервных волокон производилось 10 или 20 раз подряд продолжительностью в 1 минуту или 30 секунд с паузой после каждого раздражения в 2 или 1 минуту. Общая продолжительность стимуляции нерва на протяжении 30 минут, пока нерв был опущен в склянку с раствором, была равна 10 минутам.

Жидкость, в которую был опущен перерезанный конец нервного ствола, затем пропускалась через изолированное по способу Штрауба сердце лягушки. Этим путем выяснялось наличие в жидкости физиологически активных веществ, которые могли поступать из погруженного в нее конца перерезанного нервного ствола.

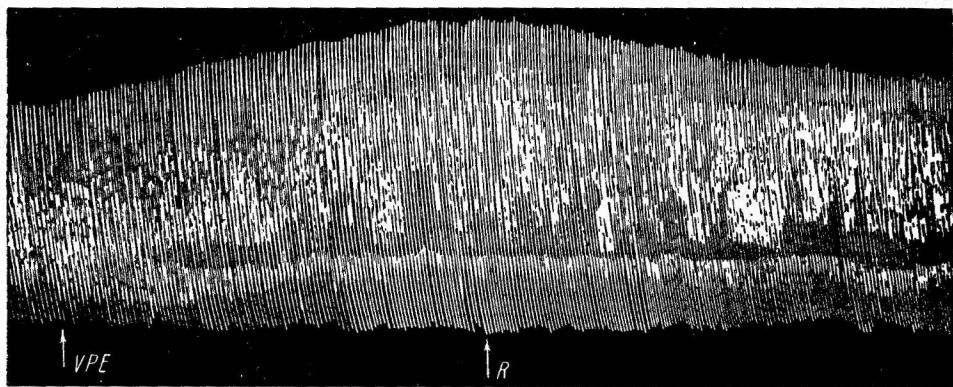


Рис. 1. Действие на изолированное сердце жидкости Рингера, в которую был погружен центральный конец периферического отрезка раздраженного *p. vagi* собаки

Для выяснения влияния раздражения нерва на образование в нем активных веществ в каждом опыте исследовались на изолированном сердце свойства жидкости, в которую был опущен конец как раздраженного, так и нераздраженного нерва.

При перфузии сердца раствором Рингера, в котором находился в течение 30 минут конец подвергавшегося раздражению перерезанного нервного ствола, как правило, наблюдалось изменение деятельности изолированного сердца. Почти во всех без исключения опытах мы наблюдали одинаковый эффект от исследуемого раствора Рингера: он оказывал положительное хроно- и инотропное действие.

Погружение в жидкость Рингера раздраженного блуждающего или симпатического, или седалищного нервов сопровождалось выходом в раствор из нервного ствола вещества, по своему действию подобного адреналину. На рис. 1 представлена кимограмма, иллюстрирующая симпатикомиметический положительный инотропный характер действия жидкости, в которой находился центральный конец периферического отрезка *p. vagi*.

В приведенном на рис. 1 опыте электроды были расположены к периферии от места перерезки так, что к концу нервного ствола, погруженному в раствор Рингера, поступали антидромные и центростремительные импульсы. Совершенно аналогичные результаты были получены и при обратном расположении электродов, т. е., когда они были помещены центральнее перерезанного участка и к погруженному в рингеровский раствор концу нерва поступали центробежные импульсы. Для иллюстрации приводим на рис. 2 кимограмму одного из опытов. В данном случае наблю-

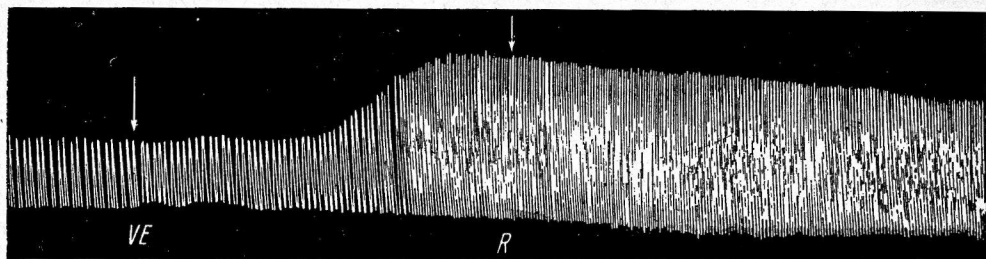


Рис. 2. Действие на изолированное сердце раствора Рингера, в который был погружен периферический конец центрального разрезанного *p. vagi* собаки

дилось изменение деятельности изолированного сердца при перфузии его раствором Рингера, в котором находился периферический конец перерезанного и раздражавшегося *p. vagi*. Исследуемый раствор вызвал положительное хроно- и инотропное действие.

Совершенно такие же результаты наблюдались при пропускании через изолированное сердце раствора Рингера, в который был опущен перерезанный конец раздраженного симпатического или седалищного нерва. В этих опытах мы наблюдали, так же как и в экспериментах с *p. vagi*,

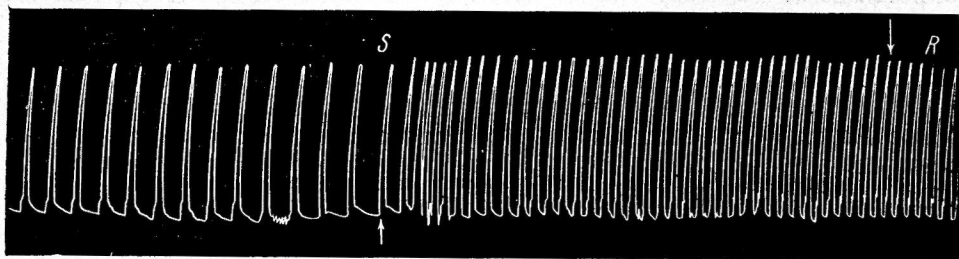


Рис. 3. Действие на изолированное сердце раствора Рингера, в который был погружен раздраженный симпатический нерв собаки

симпатикомиметическое действие исследуемого раствора. На рис. 3 изображена кимограмма, демонстрирующая положительный хронотропный эффект, полученный под влиянием веществ, поступающих в раствор Рингера из раздраженного симпатического нерва, а на рис. 4 — кимограмма, показывающая положительное инотропное действие в опыте с раздражением периферического отрезка *p. ischiadici*. В обоих опытах, кимограммы из которых приведены на рис. 3 и 4, электроды были расположены таким образом, что к месту перерезки нерва поступали центростремительные и антидромные импульсы. Характер эффекта в опытах с этими нервами, равно как и в экспериментах с *p. vagi*, не изменялся при противоположном, т. е. центробежном, направлении нервного импульса.

Как правило, мы наблюдали на изолированном сердце симпатикомиметическое действие жидкости, содержавшей вещества, поступившие из нервных стволов собаки. Лишь в 2 опытах — в одном от жидкости Рингера, в которой находился раздраженный блуждающий нерв, и в другом — от жидкости Рингера, в которую был погружен подвергавшийся стимуляции седалищный нерв, мы видели отрицательные инотропные эффекты.

Определение физиологической активности жидкости Рингера, в которую был погружен неподвергавшийся электрическому раздражению нервный ствол, дало положительные результаты в 40% и отрицательные в 60% случаев. Жидкость, в которой находился в данное время нераздражавшийся нерв, или не вызывала изменения деятельности изолированного сердца, или давала более слабый эффект по сравнению с жидкостью раздраженного нерва. Однако, если в склянку с раствором Рингера погружался на 30 минут конец нерва тотчас после перерезки, то раствор

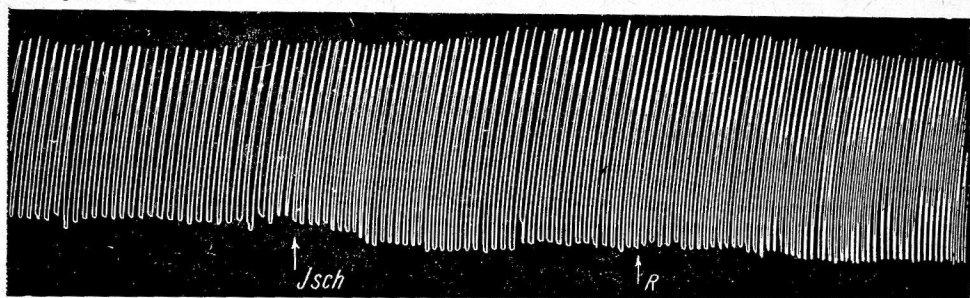


Рис. 4. Действие на изолированное сердце жидкости Рингера, в которую был погружен раздраженный периферический отрезок n. ischiadici собаки

приобретал большую физиологическую активность. Это, очевидно, объясняется тем, что перерезка является сильнейшим раздражителем нерва, длительно действующим на него.

Таким образом, подводя итоги изложенному экспериментальному материалу, полученному в опытах над собаками, мы пришли к заключению, что в нервном стволе при его раздражении образуются какие-то активные вещества. Последние оказывают на изолированное сердце симпатикомиметическое действие. Характер наблюдаемого эффекта не зависит от того, какой нерв был исследован и каково направление нервного импульса.

Наше заключение об отсутствии специфичности веществ, образующихся в симпатическом и парасимпатическом нервах собаки, находится в противоречии с данными Calabro. Этот автор наблюдал, как было указано выше, специфический эффект при исследовании веществ, образующихся в стволе блуждающего и симпатического нервов кролика. Естественно, у нас возник вопрос о причине расхождения наших результатов с данными Calabro. Возможное объяснение этому расхождению заключалось в различии объектов исследования. Можно полагать, что симпатикомиметический характер действия веществ, образующихся в стволе блуждающего нерва собаки, объясняется наличием в составе этого нерва симпатических волокон. По данным некоторых исследователей, в частности, Ken-Kuré (9), количество последних значительно превышает количество парасимпатических волокон. Далее, необходимо учесть, что адреналиноподобные вещества, специфичные для симпатических концевых аппаратов, являются более стойкими, чем специфичные для парасимпатических окончаний ацетилхолиноподобные вещества. В этой связи на-

помним результаты первых опытов Loewi (10) с раздражением смешанного п. *vagosympathicus* лягушки и исследованием веществ, образующихся в концевых аппаратах сердечных нервов. Loewi в этих опытах наблюдал, как правило, симпатикомиметический эффект от веществ нервного возбуждения, что объясняется преобладанием симпатикомиметической субстанции над парасимпатикомиметической.

На основании изложенного мы предположили, что идентичность эффекта, наблюдаемого в опытах с раздражением различных нервов собаки, обусловлена не отсутствием специфичности веществ, образующихся

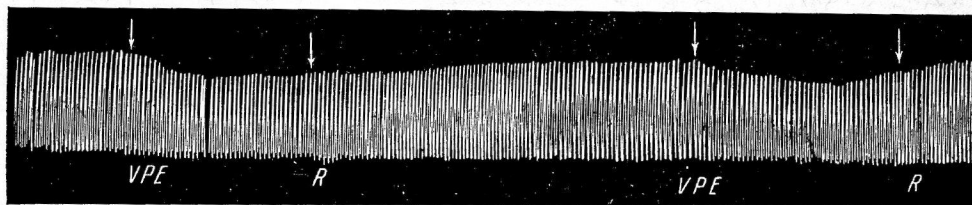


Рис. 5. Действие на изолированное сердце жидкости Рингера, в которую был опущен центральный конец раздраженного периферического отрезка п. *vagi* кролика

в симпатических и парасимпатических нервных стволах, а невозможностью полного их разделения и доминированием, вследствие этого, симпатикомиметического вещества, являющегося к тому же более стойким.

Для подтверждения этой нашей точки зрения и решения возникнувших вопросов мы наметили эксперименты, изложению результатов которых будет посвящено следующее сообщение. Здесь же в данном сообщении опишем результаты второй серии предпринятых нами опытов, отчасти подтверждающих изложенные выше соображения.

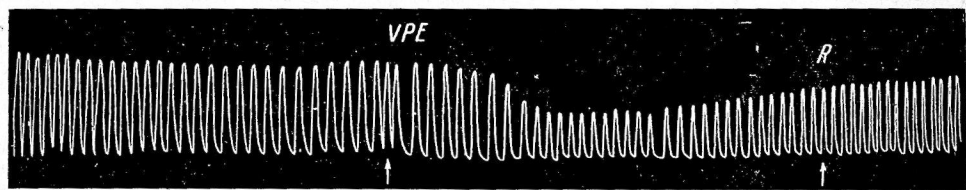


Рис. 6. Действие раствора Рингера, в который был опущен периферический отрезок раздраженного п. *vagi* кролика

Эта серия наших экспериментов включала опыты над 21 кроликами. Преимущество этого животного заключается в легкости разделения симпатического и блуждающего нервов.

Методика опытов над кроликами была аналогична описанной выше постановке опытов над собаками. Для целей наркоза применялся эфир или хлоралгидрат; растворы последнего вводились интраперитонеально.

В результате опытов над физиологически активными веществами, образующимися в нервных стволах кролика, мы получили иные данные, чем в опытах над нервами собак.

Раздражение п. *vagi* сопровождалось поступлением в раствор Рингера, в который был погружен центральный или периферический конец перерезанного нерва, какого-то парасимпатикомиметического вещества.

Перфузия изолированного сердца таким раствором вызывала отрицательное инотропное действие; амплитуда сердечных сокращений часто уменьшалась в 1,5—2 раза по сравнению с той, которая наблюдалась при перфузии нормальным рингеровским раствором. На рис. 5 и 6 даны кимо-

граммы соответствующих опытов, в которых к опущенному в раствор Рингера концу перерезанного нервного ствола поступали антидромные и центrostремительные импульсы (электроды были расположены периферичнее места перерезки). Аналогичные результаты мы видели и при центробежном направлении импульсов, подходящих к опущенному в раствор Рингера концу нервного ствола, т.е. когда электроды были помещены центростремительнее места перерезки (рис. 7). Погружение на 30 минут в раствор Рингера перерезанного конца нераздражавшегося электрическим током

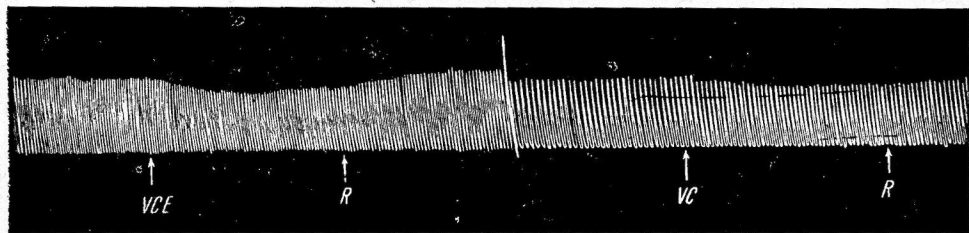


Рис. 7. Действие на изолированное сердце жидкости Рингера, в которую был погружен периферический конец центрального отрезка раздраженного (VCE) и нераздраженного (VC) блуждающего нерва кролика

нерва или не вызывало поступления в раствор физиологически активных веществ (рис. 7), или последние поступали в несколько меньших количествах, чем при раздражении (рис. 8).

Раздражение симпатического нерва кролика никогда не сопровождалось появлением в растворе, в который был погружен конец нерва, парасимпатикомиметических веществ. От жидкости же Рингера, в которой находился симпатический нерв, мы всегда получали на изолированном сердце

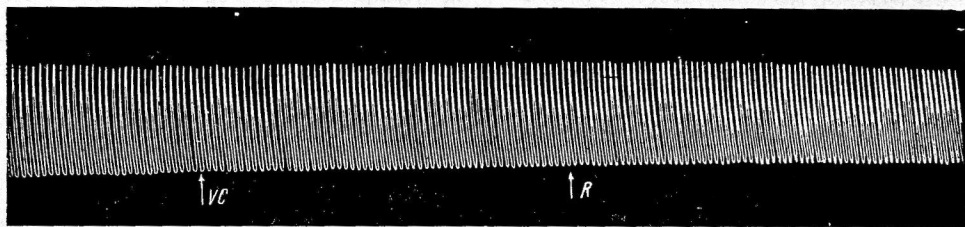


Рис. 8. Действие на изолированное сердце жидкости Рингера, в которую был погружен отрезок нераздраженного блуждающего нерва кролика

положительное хроно- и инотропное действие (рис. 9). Характер эффекта, наблюдаемого на сердце, в точности соответствует действию адреналиноподобных веществ. Перфузия изолированного сердца жидкостью Рингера, в которую был опущен конец нераздраженного симпатического нерва, или не вызывала отчетливого изменения деятельности сердца, или вызывала только слабый эффект (рис. 10).

Рингеровские растворы, в которых находились концы перерезанного раздраженного или неподвергавшегося электрической стимуляции седалищного нерва, оказывали на изолированное сердце такое же действие, как и растворы, в которых находились раздраженный или нераздраженный симпатический нерв. Перфузия сердца жидкостью нераздраженного электрическим током седалищного нерва не вызывала в большинстве случаев изменений сердечной деятельности. Напротив, перфузия жидкостью раздраженного п. ischiadici вызывала увеличение амплитуды и учащение сердечных сокращений.

Таким образом, опыты над нервами кроликов, в соответствии с данными Salabro, показали специфические особенности веществ, поступающих в раствор, в который погружен блуждающий или симпатический нерв. В стволе раздраженного блуждающего нерва содержится вещество, обладающее парасимпатикомиметическим действием на сердце, а в стволе

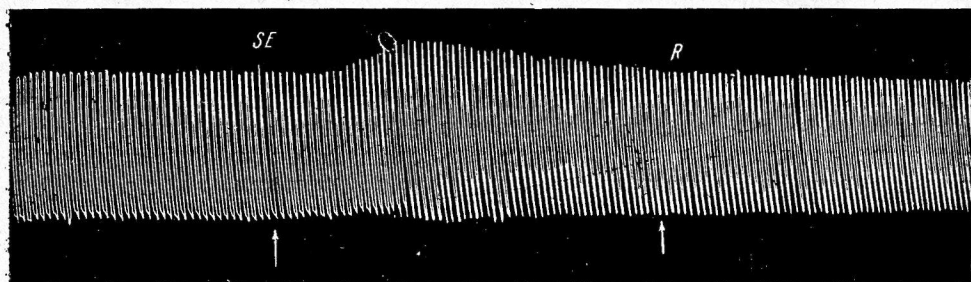


Рис. 9. Действие на сердце жидкости Рингера, в которую был погружен отрезок раздраженного симпатического нерва кролика

раздраженного симпатического нерва — симпатикомиметическое вещество. Что касается седалищного нерва, то нам не ясен вопрос, за счет каких волокон — соматических или симпатических — следует отнести образование симпатикомиметического вещества. В связи с наличием большого числа симпатических волокон в стволе седалищного нерва можно думать, что исследуемые вещества содержатся именно в этих волокнах.

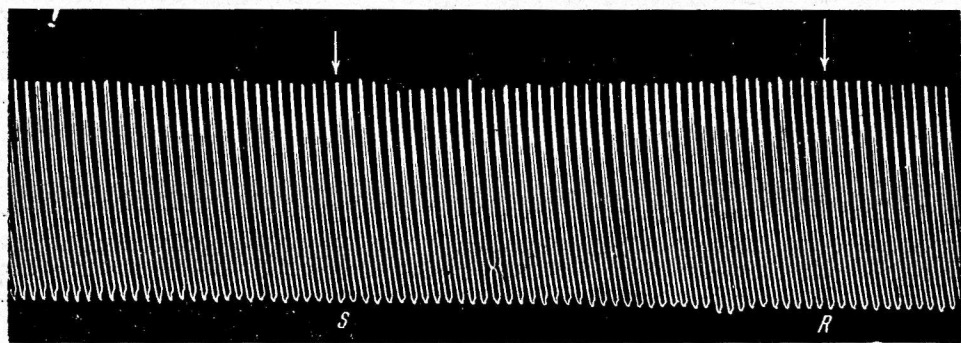


Рис. 10. Действие на сердце жидкости Рингера, в которую был погружен отрезок нераздраженного симпатического нерва кролика

По всей вероятности, физиологически активные вещества образуются в нерве в результате его раздражения. Мы склонны считать их продуктами специфического для данного вегетативного нерва метаболизма, связанного с возбуждением. В данное время вопрос о физиологическом значении этих веществ совершенно темен и требует настойчивого дальнейшего исследования. Однако некоторые предположения мы позволяем себе высказать уже сейчас в качестве гипотезы для дальнейших исследований. Нам кажется возможным, что нервный импульс складывается из двух компонентов. Первый из них — экситаторный, по терминологии Ухтомского, — связан с физическими и физико-химическими процессами, обуславливающими возникновение Spike-potential. Второй компонент связан со специфическим метаболизмом, благодаря которому происходит образование физиологически активных веществ; он протекает, по всей

вероятности, медленнее, чем первый, и захватывает более поздний период нервного возбуждения (период after-potential).

Процессы, благодаря которым происходит образование и разрушение активных веществ в нервном стволе, возможно, составляют тот метаболический «хвост» нервного импульса, о котором говорит А. А. Ухтомский. Физиологическое значение специфического метаболизма нервного волокна заключается в тех изменениях возбудимости и лабильности, которые происходят вслед за волной возбуждения и которые, возможно, обусловлены образующимися в нервном стволе активными веществами. Являясь результатом раздражения, образование специфических физиологически активных веществ составляет существенный компонент в динамике нервного возбуждения, от которого неотделимы происходящие вслед за ним изменения состояния нервного волокна, в частности, его возбудимости и лабильности.

Весьма важным и заслуживающим особого внимания нам кажется тот факт, что разные нервные стволы, в частности, *p. vagus* и *p. sympathicus*, отличаются по своему химизму, что и проявляется в образовании различных по их действию активных веществ. Нервные волокна разных частей вегетативной нервной системы не являются, таким образом, вполне идентичными друг другу проводниками импульсов. Они различаются не только по конечным результатам их возбуждения, имеющим место в периферическом органе, но и по химизму тех процессов, которые происходят при их раздражении.

Современная физиология вполне обоснованно придает важнейшее значение в возникновении и распространении нервного импульса физическим и физико-химическим процессам. При этом игнорируется возможная роль чисто химических процессов образования специфических веществ. Справедливо ли это? Опыты Calabro и наши, нам кажется, дают право ответить отрицательно на этот вопрос и указать на необходимость обратить пристальное внимание на специфический химизм нервного ствола и роль физиологически активных веществ в процессе нервного возбуждения.

В ы в о д ы

1. Погружение в раствор Рингера на 30 минут перерезанных и подвергаемых электрическому раздражению блуждающего, симпатического или седалищного нервов собаки сопровождается поступлением в раствор вещества, оказывающего на изолированное сердце лягушки симпатикомиметическое действие.

2. Аналогичное действие оказывает на сердце раствор Рингера, в который был погружен симпатический или седалищный нерв кролика.

3. Раздражение блуждающего нерва кролика и погружение в раствор перерезанного его конца влекут за собой поступление в окружающую жидкость парасимпатикомиметического вещества.

4. Погружение в рингеровский раствор перерезанного, но не подвергавшегося электрической стимуляции нервного ствола кролика или собаки в 60% опытов не вызывало поступления в раствор физиологически активных веществ. В 40% опытов в растворе появлялись эти вещества, в особенности в тех случаях, когда в раствор погружался конец только что перерезанного нервного ствола.

5. В раздраженных симпатическом и парасимпатическом нервах кролика содержатся специфические для данного нерва вещества, обладающие большой физиологической активностью. Этот факт свидетельствует о специфическом химизме различных нервных волокон.

6. Идентичность физиологического эффекта от раствора Рингера, в который был погружен симпатический или парасимпатический нерв

собаки, объясняется преобладанием более стойкого симпатикомиметического агента и невозможностью полного анатомического разделения волокон симпатического и блуждающего нервов собаки.

7. Высказывается предположение, что образование в нервном стволе при его раздражении определенных и различных для разных вегетативных нервов веществ является результатом специфического метаболизма и составляет компонент химической динамики нервного возбуждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dale, Journ. of Physiol., 80, 10, 1933. — 2. Lapicque L., C. r. Soc. biol., 123, 990, 1936. — 3. Calabro Q., Rivista di Biologia, 15, 3—4, 1933. — 4. Calabro Q., Rivista di Biologia, 15, 5—6, 1933. — 5. Росин Я., Бюлл. эксп. биол. и мед., I, 163, 1936. — 6. Binet L. et Minz B., Annal. de Physiol., 10, 529, 1934. — 7. Binet L. et Minz B., C. r. Soc. biol., 115, 1669, 1934. — 8. Binet et Minz B., C. r. Soc. biol., 116, 107, 1934. — 9. Ken Kuré, Klin. Wschr., 13, Nr. 18, 651, 1934. — 10. Loewi O., Pflug. Arch., 189, 239, 1921.

ÜBER DIE BILDUNG PHYSIOLOGISCH WIRKSAMER STOFFE IN NERVENSTÄMMEN

MITTEILUNG I.

E. B. Babsky

Aus d. Physiologischen Laboratorium (Vorst.: Prof.
E. B. Babsky) des Staatlichen Pädagogischen
Instituts, Moskau

Es war das Ziel vorliegender Arbeit klarzustellen, ob in Nervenstämmen bei deren Reizung physiologisch aktive Stoffe gebildet werden können. Zu diesem Zwecke wurden 56 Versuche ausgeführt, die in zwei Serien eingeteilt werden können. Die erste Serie umfasst Versuche an 35 Hunden nach folgender Methode. Bei den Hunden wurde in Morphium-Äther-Chloroform-Narkose der Stamm des N. vago-sympathicus freigelegt und der Vagus vom Sympathicus getrennt. Dann wurden die Nervenstämmchen hoch unter dem Gangl. nodosum durchschnitten. Die Präparierung erfolgte erst auf der einen Halsseite, dann in der zweiten Hälfte des Versuchs auf der anderen Seite. In vielen Versuchen wurde auf der zweiten Seite der Vagus möglichst tief durchschnitten (auf der Höhe des Schlüsselbeins, wo der Nerv in die Brusthöhle übertritt). Die durchschnittenen Enden der langen abpräparierten Nervenstämmchen wurden in kleine, 20 ccm fassende, mit Ringerlösung beschickte Glasschälchen getaucht. In einigen Versuchen wurde der N. ischiadicus durchschnitten und dessen peripherisches oder zentrales Ende in Ringerlösung versenkt. 4—5 cm entfernt von dem Querschnitt wurden auf den Nervenstamm, dessen Ende in Ringerlösung tauchte, kleine Silber- oder Platin-Elektroden aufgelegt, die zur Reizung des Nerven dienten. Die Bildung von physiologisch wirksamen Substanzen wurde sowohl bei zentripetalen und antidromen, wie bei zentrifugalen Impulsen geprüft.

Zur Reizung wurde die minimale Stromstärke angewendet, die erforderlich ist, um bei Einwirkung auf das peripherische Vagusende starke Verlangsamung oder vollständigen Stillstand des Herzschlags zu erzielen. Die Reizung der Nervenstämmen dauerte mit Unterbrechungen insgesamt 30 Minuten. Die tatsächliche Gesamtdauer der Reizung im Laufe der 30 Minuten, während der der Nerv in die Lösung im Gläschen eingetaucht war, betrug 10 Minuten.

Die Flüssigkeit, in die das durchschnittene Ende des Nerven tauchte, wurde sodann durch ein nach dem Verfahren von Straub isoliertes Froschherz geleitet. Auf diese Weise wurde ermittelt, ob in die Flüssigkeit physiologisch aktive Stoffe übertreten, die aus dem eingetauchten Querschnitt des durchschnittenen Nervenstamms hervortreten könnten.

Bei Perfusion des Herzens mit Ringerlösung, in der während 30 Min. das Ende des durchschnittenen Vagus, Sympathicus- oder Ischiadicusstamms unter Reizung verweilt hatte, wurde ein positiver chrono- und inotroper Effekt beobachtet.

Mit Ringerlösung, in der ein Nervenstamm ohne elektrische Reizung verweilte, ergab die Bestimmung der physiologischen Wirksamkeit in 40% der Versuche ein positives und in 60% ein negatives Resultat. Die Flüssigkeit, in die der nichtgereizte Herz eingetaucht war, bewirkte entweder keine Änderung der Tätigkeit des isolierten Herzens, oder sie brachte einen im Vergleich zur Flüssigkeit vom gereizten Nerven schwachen Effekt hervor.

Aus den Versuchen an Hunden konnte demnach gefolgert werden, dass im Nervenstamm bei dessen Reizung aktive Substanzen gebildet werden, die am isolierten Herzen einen sympathicomimetischen Effekt auslösen. Der Charakter dieser Wirkung ist unabhängig von der Art des untersuchten Nerven und von der Richtung des Nerv-Impulses.

Die Identität der Effekte, die in Versuchen mit Reizung verschiedener Nervenstämmе des Hundes beobachtet wurden, ist nach Annahme der Verfasser die Folge dessen, dass es unmöglich ist beim Hund die Fasern des Vagus und des Sympathicus vollständig voneinander zu trennen, sowie dessen, dass die Wirkung der stabileren sympathicomimetischen Substanz im Versuch überwiegt. Zur Prüfung dieser Annahme wurde eine zweite Serie von Versuchen an Kaninchen angestellt, bei denen der Sympathicus leicht vom Vagus zu trennen ist.

Die Methodik der Kaninchenversuche war der eingangs beschriebenen Versuchsanordnung an Hunden analog.

Beim Kaninchen führte Reizung des Vagus zum Auftreten parasympathicomimetischen Substanz in die Ringerlösung, in die das zentrale oder periphere Ende des durchschnittenen Nervs versenkt war. Perfusion des isolierten Herzens mit dieser Lösung löste einen negativen inotropen Effekt aus. Reizung des Sympathicus beim Kaninchen hatte das Auftreten sympathicomimetischer Substanz in der Lösung zur Folge, in der das Nerv-Ende verweilte. Die Ringerlösung, in der der Sympathicus gereizt wurde, übte am isolierten Herzen positive chrono- und inotrope Wirkung aus.

Die Versuche an Kaninchenerven beweisen, folglich, in Übereinstimmung mit den Befunden von Calabro, die spezifische Beschaffenheit der Substanzen, die aus dem Vagus oder dem Sympathicus in die umgebende Lösung übertreten.

Der Verfasser nimmt an, dass die Bildung spezifischer physiologisch wirksamer Substanzen eine wesentliche Teilerscheinung des Erregungsprozesses darstellt.

ПРОБА АНАЛИЗА ОТДЕЛЬНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ПОВЕДЕНИЯ СОБАКИ В ЛАБИРИНТЕ

А. О. Долин и В. В. Яковлева

Из сектора сравнительной физиологии высшей
нервной деятельности (зав. — А. О. Долин)
Института по изучению мозга (дир. — проф.
В. П. Осипов)

Поступила в редакцию 10.V.1936 г.

Настоящая работа является продолжением и дальнейшим развитием нашей пробы установления физиологических закономерностей высшей нервной деятельности при образовании сложного системного двигательного навыка животных и выяснения причин, приводящих к различным нарушениям установившегося навыка.

В качестве объекта исследования мы здесь взяли одного из высших представителей в эволюции животного мира — собаку — как материал для сравнения с теми формами поведения, которые мы наблюдали на других объектах с низшей функциональной организацией центральной нервной системы, — белых крысах и морских свинках.

В нашей первой работе на крысах (А. Долин и Ю. Конорский) мы приходим к выводу, что в основе научения животного подавлять ненужную для этого навыка деятельность, избегать лабиринтные тупики, лежит процесс активного внутреннего торможения.

Весь лабиринтный путь мы рассматриваем как системную сложную цепь пищевых условных раздражителей, состоящую из положительных и тормозных компонентов.

На применяемый нами синтетический условный раздражитель — путь лабиринта — возникает ответная двигательная реакция животного. Эта двигательная реакция, сопровождаясь соответствующими ей проприоцептивными раздражениями, еще более усложняет и видоизменяет динамические соотношения корковых процессов головного мозга животного. Однако, несмотря на всю сложность такой реакции, мы надеялись уловить в комплексе раздражителей, вызывающих ее, доминирующее значение одного из компонентов, за которым в определенных условиях эксперимента остается роль ведущего раздражителя, в известной степени предопределяющего поведение животного в данной опытной ситуации.

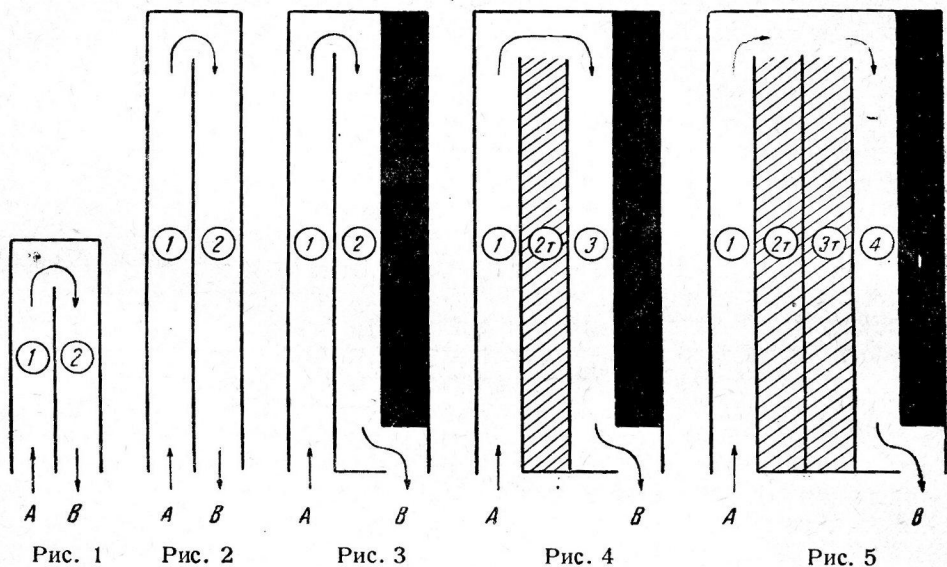
На основании работ школы И. П. Павлова известно, что при применении синтетических суммарных раздражителей наиболее сильные из них подавляют или уменьшают эффект действия других. Поэтому в наших экспериментах, наряду с исследованием влияния угасательного торможения и экспериментальных сшибок на характер двигательной деятельности животного в лабиринте, мы старались выявить значение наиболее сильного компонента с того или иного анализатора, приобретающего доминирующую роль, как в различных стадиях приобретения навыка, так и при нарушении стереотипности опытной обстановки.

Для того чтобы облегчить анализ данных наших наблюдений, мы в настоящей работе сохранили прежний принцип наибольшей простоты лабиринтной конструкции и постепенности усложнений лабиринтного пути. Настоящие эксперименты принципиально отличаются от предыдущей

работы особенностью постепенного усложнения лабиринта, в котором каждый тупик (тормозной раздражитель) образовывался путем переделки из первоначального положительного раздражителя — свободного выхода к месту подкрепления. При такой форме опыта мы надеялись получить наиболее отчетливую картину для анализа процесса растормаживания наших дифференцировок (тупиков).

Для работы взята была собака-самка породы сеттер-гордон в возрасте около 2 лет по кличке Сильва. Опыты ставились в разборном лабиринте (конструкция Б. О. Хотина). Лабиринт для опытов с собакой занимает квадратную площадь (5×5 м), разделенную рядами поперечных и продольных столбиков, между которыми вставляются фанерные перегородки, на квадратные участки площадью в $0,5 \times 0,5$ м. Для устройства желаемого пути часть перегородок вынимается, остальные могут быть представлены в любых комбинациях, ограничивая тот или иной путь животного. Наблюдения за поведением животного производились с площадки (мостика), устроенной над лабиринтом.

В эксперименте участвовало не менее 2 человек: экспериментатор и его помощник (Ф. М. Шитов — аспирант сектора). Объективными показателями служили запаздывание двигательной реакции, быстрота побежки и ее направление.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Опыты были начаты в простом лабиринте (рис. 1), состоящем из двух смежных коридоров. Собака впускалась в левый коридор и, пробега его, при повороте головы вправо могла видеть свободный выход из второго коридора.

Первоначальная пассивно-оборонительная реакция собаки на опытную обстановку быстро угасла. Уже при втором выпуске произошла лишь незначительная задержка у входа, а с третьего раза появилась четко выраженная положительная пищевая реакция: собака сразу быстро устремлялась к выходу, где и получала подкрепление¹. В дальнейшем быстрота побегов (3 секунды) в течение всего опыта оставалась неизменной. Ход опыта принял стереотипный характер: Сильва стремительно пробегала коридоры и, получив пищевое подкрепление (проглотив кусочек мяса), сейчас же рвалась вновь к месту впуска.

¹ В качестве подкорма в опыте применялись кусочки мяса весом 15—20 г.

Приводим протокол первого опытного дня:

Протокол от 16.X.1933 г. 5 часов вечера. Сильва

№ побежки	Минуты опыта	Время перебежки в секундах	П у т ь	Подкреп- ни з	П р и м е ч а н и е
1	14	60	A → B	+	Рвется назад, затем бежит по коридору к выходу, где подкормлена
2	15	5	A → B	+	Постояла 2 секунды и бежит по коридору; подкормлена. В интервале двигательное беспокойство, рвется к входу в лабиринт
3	17	3	A → B	+	Бежит сразу
4	18	3	A → B	+	» »
5	19	3	A → B	+	» »
6	20	3	A → B	+	» »
7	21	3	A → B	+	» »
8	22	3	A → B	+	» »
9	23	3	A → B	+	» »
10	24	3	A → B	+	» »
			и т. д.		

В дальнейших опытах мы построили коридоры во всю длину лабиринта (рис. 2), но это не отразилось на общем характере двигательной реакции собаки, лишь в зависимости от увеличившегося расстояния несколько удлинилось время побежки (с 3 до 5 секунд).

Укрепив побежку в этом лабиринте, мы видоизменили выход для того, чтобы собака при повороте во второй коридор не видела открытого пути и, только добегая до конца коридора и сделав дополнительный поворот, могла выйти из лабиринта (рис. 3). Сделано это было для того, чтобы при последующей переделке этого положительного хода в тупик мы имели аналогичную оптическую ситуацию, исключаящую возможность ориентировки животного на открытый выход из лабиринта.

Введение дополнительного поворота не повлияло на побежку Сильвы, скорость которой осталась неизменной. Этого и следовало ожидать, так как весь путь собаки был строго ограничен двумя коридорами и двигательная реакция животного по этому пути носила стремительный характер. Имея в последующие опытные дни все ту же постоянную скорость (5 секунд), мы ввели первый тупик. Прежний выход из лабиринта был закрыт, и параллельно предыдущим ходам был построен третий коридор, в конце которого находился выход (рис. 4).

Приводим протокол 1-го опытного дня работы в таком усложненном лабиринте.

Через 6 минут после контрольных побегов мы пустили Сильву по новому лабиринту (рис. 4). Первая побежка собаки произошла правильно: через 7 секунд, минув тупик, она вышла по новому коридору из лабиринта. При втором впуске Сильва начала ошибаться: повернула во второй коридор (2Т), превращенный в тупик, добегала до конца его и возвращалась к месту впуска; снова побежала в тупик, опять возвратилась; так повторялось 4 раза подряд. При каждой ошибочной побежке скорость движений замедлялась, и, наконец, собака села у места поворота — конца

Протокол от 16.XI.1933 г. 7 часов вечера. Сильва

№ побужки	Минуты опыта	Время пробежки в секундах	Путь	Подкрепление	Примечание
Пропущена по старому пути					В течение 5 проб стереотипная побегка от места впуска А до выхода из коридора 3
1	10	5	A → B	+	
2	11	5	A → B	++	
3	12	5	A → B	+++	
4	13	5	A → B	+++	
5	14	5	A → B	++	
Введен первый тупик					
1	20	7	A → B	+	
2	21	3	A → 2T → 1 → 2T → 1 →		
			→ 2T → 1 → 2T → 1 → B	+	
3	25	30	A → 2T → 1 → 2T → B	+	
4	27	40	A → 2T → 1 → 2T → 1 → B		
5	28	20	A → 1 → A → B	+	
6	29	8	A → B	++	
7	30	7	A → B	+++	
8	31	7	A → B	+++	

первого коридора, оставаясь неподвижной в течение 2 минут; затем при движении стоящего у входа помощника-экспериментатора собака подбегала к месту обычного впуска и лишь в 5-й раз, повторно начав побегку, повернула правильно в третий коридор и, выходя из лабиринта, получила подкрепление. Следующие третья и четвертая побегки имели тот же характер. Однако вместо четырех забеганий в тупик в этот раз мы имели лишь по две ошибки в каждой побегке, после которых собака шла по правильному пути. При пятом выпуске Сильва дошла до конца первого коридора, вернулась к началу его и с места впуска побегала к выходу. Только с 6-го раза собака начала сразу поворачивать в третий коридор. Скорость побегов постепенно увеличилась, доходя до конца опыта до 6 секунд.

Итак, условный двигательный навык по новому пути образовался, и в процессе его образования мы получили нашу первую «дифференцировку»: собака научилась различать два смежных коридора, из которых один ведет к пище. В этом опыте мы одно звено цепного рефлекса превратили в отрицательный раздражитель (поворот и путь коридора + 2), одновременно включив новый положительный раздражитель — третий коридор. Это новое звено повлекло за собой изменение оптической структуры лабиринта вследствие удлинения поперечного коридора и другого положения упорной доски в продольном коридоре. При таком существенном нарушении обычного пути, естественно, происходили «сшибки», т. е. столкновения раздражительного процесса с возникающим тормозным. Мы имели возможность наблюдать измененное поведение до момента преодоления трудности и упорения, адекватно измененным условиям, правильной побегки по новому пути к выходу из лабиринта. Быстрота, с которой происходит подобная переделка отдельных элементов навыка из положительных в отрицательные и обратно, является, как установлено в школе И. П. Павлова, показателем лабильности нервных процессов коры головного мозга.

Наша собака быстро справилась с предложенной задачей, и лишь в начале переделки мы наблюдали некоторую инертность двигательной

реакции, когда Сильва стереотипно подряд повторяла все ту же побегку в тупик и обратно к месту впуска в лабиринт. Укрепив в течение последующих 3 дней правильную побегку Сильвы, мы ввели дальнейшее усложнение лабиринта, превратив третий коридор в тупик (3Т). Поперечный коридор был вновь удлинен, ограничивающая его упорная доска перенесена дальше и от этой доски построен четвертый параллельный коридор, в конце которого находился теперь выход из лабиринта (рис. 5).

Приводим протокол этого опытного дня:

Протокол от 20.XI.1933 г. 7 часов вечера. Сильва

№ сочетания	Минуты опыта	Время перебежки	П у т	Подкрепление	Примечание
Пропущена лять раз по предыдущему пути					
1	13	5	A → B	+	Стереотипная стремительная перебежка с установившейся скоростью в 5 секунд
2	14	5	A → B	+	
3	15	5	A → B	+	
4	16	5	A → B	+	
5	17	5	A → B	+	
Введен второй тупик (3Т)					
1	22	20	A → 3 _Т → 2 _Т → 1 → 3 _Т → 2 _Т → → 1 → B	+	
2	23	15	A → 3 _Т → 2 _Т → 1 → 3 _Т → 2 _Т → → 1 → B	+	
3	24	5	A → B	+	
4	25	5	A → B	+	
5	26	5	A → B	+	

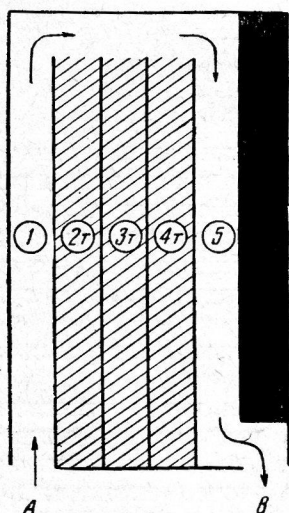


Рис. 6

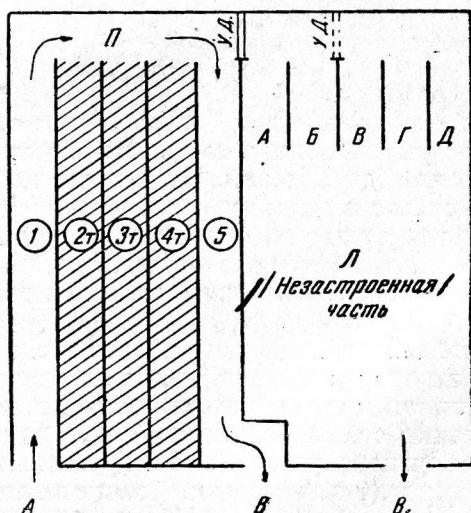


Рис. 7

Если сравнить результаты этого опыта с предыдущим, то видно, что на этот раз «переделка» последнего звена цепи произошла гораздо быстрее,

влияние «сшибок» было выражено значительно слабее: движения собаки лишь немного замедлились, и полного торможения двигательной реакции мы в этом случае не наблюдали. Такие результаты могут быть отнесены за счет некоторого влияния тренировки нервной системы.

После того как в последующие опытные дни побежки собаки по новому пути были упрочены (скорость колебалась от 5 до 6 секунд), был введен третий и последний тупик (4Т). Тупик этот был построен по той же схеме, что и предыдущие (рис. 6).

Приводим протокол этого опытного дня:

Протокол от 23.XI.1933 г. 7 часов вечера. Сильва

№ сочетания	Минуты опыта	Время перебежки в секундах	П у т ь	Подкрепление	П р и м е ч а н и е
Пропущена пять раз по предыдущему пути					
1	6	6	A → B	+	Побежка стереотипная, скорость обычная
2	7	5	A → B	+	
3	8	5	A → B	+	
4	9	5	A → B	+	
5	10	5	A → B	+	
Введен третий тупик (4 _T)					
1	15	8	A → B	+	Общее поведение и характер побегов те же, что и при контрольных пробах
2	16	6	A → B	+	
3	17	6	A → B	+	
4	18	6	A → B	+	
5	19	6	A → B	+	
6	20	6	A → B	+	
7	21	6	A → B	+	
8	22	6	A → B	+	
9	23	6	A → B	+	
10	24	6	A → B	+	

После контрольных побегов Сильва сразу, минуя все тупики, побежала по правильной дороге в пятый коридор и вышла из лабиринта к новому месту подкрепления. Следующие побежки также совершались правильно, скорость их стала предельной, равняясь 6 секундам.

Так, при третьем (аналогичном предыдущим) усложнении лабиринта собака ни разу не забежала в тупик. Новый раздражитель (4Т), не переходя фазы предварительного угашения, как два предыдущих, был сразу дифференцирован.

Чтобы понять, почему это произошло, нам надлежит вернуться к некоторому анализу предшествующих переделок.

Обращаясь к первоначальным опытам, мы видим, что при введении первого тупика собака, впущенная в лабиринт, также сразу направилась правильно к новому для нее выходу и только со 2-го раза начала «путать», упорно поворачивая в тупик. Чем же можно объяснить неожиданную правильность первой побежки? Наши наблюдения двигательной реакции собаки при данной постановке опытов дают нам возможность заключить, что правильность побежки при первых пробах зависит от того, что животное научается прежде всего ориентироваться на предметы и их расстановку на пути пробега при помощи органа зрения.

В начальный период образования побежки отчетливо можно наблюдать преобладание ориентировочной реакции животного: в это время зрительный анализатор является ведущим. Далее, при стереотипном повторении определенной побежки в постоянной оптической ситуации фиксируется двигательная реакция и тогда кинестетические раздражители выступают на первый план, обуславливая правильность прохождения пути в лабиринте.

Обращаясь к ряду опытов, приведенных выше, мы видим эту смену роли кинестетических и зрительных раздражителей. В начале работы, когда мы, имея упроченную побежку, впервые изменили путь, наблюдалась фиксированная стереотипная двигательная реакция собаки, когда она 5 раз подряд повторяла все одни и те же заученные движения и каждый раз попадала в тупик. При второй и третьей переделках пути, когда в лабиринтную структуру все прибавлялись тупики, а выход отодвигался дальше, влияние кинестетических раздражителей сначала сделалось более лабильным (повороты во второй тупик уже не носили прежнего характера «застойности»), а затем доминирующая роль кинестетики при побежке исчезла, уступив место, повидимому, зрительному анализатору, обеспечивающему в данных условиях более быструю и правильную ориентировку животного при изменении лабиринтной структуры. Особенно четко это выступило, когда при введении третьего тупика мы получили сразу правильные побежки по новому пути к выходу. Очевидно, здесь, благодаря часто меняющейся ситуации, на первый план вновь выступила роль зрительного анализатора и собака начала ориентироваться на упорную доску, которая неизменно граничила с последним коридором, ведущим к выходу, вне зависимости от дальности его расположения по общему продольному ходу лабиринта. Чтобы проверить наше предположение, мы на следующий опытный день, предварительно убедившись в правильности побежки Сильвы по нашему лабиринту с тремя тупиками (рис. 6), переставили упорную доску в продольном коридоре (II), отодвинув ее от поворота к выходному коридору. При такой перестановке нам необходимо было, чтобы продольный коридор на всем своем протяжении имел одинаковую для глаза зрительную ситуацию. С этой целью мы в удлиненной части продольного коридора (правой части лабиринта) поставили короткие (длиной 1 м) параллельные коридорчики, аналогичные по всем основным признакам предыдущим длинным (рис. 7). В этой новой пристроенной правой части лабиринта Л с укороченными коридорами а, б, в, г; д был открыт дополнительный выход В₁.

Приводим протокол этого опытного дня (см. протокол от. 26.XI 1933).

Приводимый протокол опыта отчетливо демонстрирует значение упорной доски в этой лабиринтной ситуации для ориентирования животного. Мы видим, что, как только была переставлена упорная доска, собака пробежала мимо пятого коридора и, попав в другую часть лабиринта, выбежала из него через новый выход В₁. Вторая побежка совершалась правильно, но затем снова 5 раз подряд собака пробегала мимо пятого хода до упора продольного коридора, несмотря на то, что такие неправильные побежки мы не подкрепляли пищей.

Желая восстановить прежний навык, мы снова вставили упорную доску у пятого коридора и получили сейчас же правильные побежки собаки.

Чтобы по возможности разрушить доминирующую в опытах ориентировку Сильвы на упорную доску, мы после получасового перерыва в опыте вновь пустили ее в лабиринт, не вставив упорной доски в продольный коридор, но на этот раз мы оставили только прежний выход из лабиринта В через пятый коридор, а дополнительный выход (В₁) был закрыт. При первой побежке Сильва длительно «путала», дважды возвращалась к вы-

Протокол от 23.XI.1933 г. 7 часов вечера. Сильва

№ сочетания	Минуты опыта	Время пробежки в секундах	Путь	Подкреплено	Примечание
1	18	5	$A \rightarrow B$	+	Стереотипная побегка с установившейся предельной скоростью
2	19	5	$A \rightarrow B$	+	
3	20	5	$A \rightarrow B$	+	
4	21	5	$A \rightarrow B$	+	
5	22	5	$A \rightarrow B$	+	

Упорная доска в продольном коридоре отодвинута на 1 м дальше, пристроены два коротких коридорчика, и в правой незастроенной части лабиринта открыт выход B_1 .

1	27	7	$A \rightarrow Л \rightarrow B_1$	—	Пробежала мимо четвертого коридора до упорной доски, прошла через незастроенную часть лабиринта и выбежала через B_1
2	28	5	$A \rightarrow Л \rightarrow B_1$	+	Побегка правильная с обычной скоростью
3	29	7	$A \rightarrow Л \rightarrow B_1$	—	Все три пробежки по типу первой: до упорной доски с дальнейшим пробегом по незастроенной части лабиринта к выходу через B_1
4	30	7	$A \rightarrow Л \rightarrow B_1$	—	
5	31	7	$A \rightarrow Л \rightarrow B_1$	—	

Упорная доска отодвинута в конец лабиринта. Продольный коридор удлинён вдвое. Пристроены пять 1-метровых коридорчиков.

1	33	7	$A \rightarrow Л \rightarrow B_1$	—	По продольному коридору пробежала двойное расстояние, через коридорчик d в незастроенную часть лабиринта к выходу B_1
2	34	7	$A \rightarrow Л \rightarrow B_1$	—	

Упорная доска, как и в начале опыта, вставлена у пятого коридора

1	38	5	$A \rightarrow B$	+	Все пробежки правильные, скорость предельная
2	39	5	$A \rightarrow B$	+	
3	40	5	$A \rightarrow B$	+	
4	41	5	$A \rightarrow B$	+	
5	42	5	$A \rightarrow B$	+	

После перерыва в 30 минут повторно вынута упорная доска и оставлен один выход из лабиринта (B_1 закрыт)

1	8 час. 12 мин.	40	$A \rightarrow d \rightarrow Л \rightarrow$ $\rightarrow 2_T \rightarrow 1 \rightarrow d \rightarrow$ $\rightarrow Л \rightarrow 1 \rightarrow B$	+	Бежит по продольному коридору до конца, затем в незастроенную часть Л, вернулась дважды в исходное положение
2	14	5	$A \rightarrow B$	+	Все три пробежки правильные, с максимальной скоростью
3	15	5	$A \rightarrow B$	+	
4	16	5	$A \rightarrow B$	+	

ходу (А) и забегала в тупик 2_т, долго блуждала по незастроенной части лабиринта и только через 40 секунд нашла выход. В общем повторилась обычная картина, которую мы и раньше наблюдали под влиянием экспериментальных «сшибок». Однако на этот раз уже со второго впуска в лабиринт собака, несмотря на отсутствие упорной доски, перестала ошибаться, совершив последующие побежки правильно и с предельной скоростью в 5 секунд.

На следующий день Сильва сразу была впущена в лабиринт без упорной доски в продольном коридоре (схема лабиринта та же, рис. 7). При такой форме опыта после двукратной правильной побежки мы получили

Протокол от 27.XI.1933 г. 6 часов вечера. Сильва

№ побежки	Минуты опыта	Время пробежки в секундах	Путь	Подкрепление	Примечание
1	12	5	A → B	+	Обе побежки правильные, скорость двигательной реакции обычная
2	13	5	A → B	+	
3	14	12	A → 4 _T → A → B	+	Во всех трех побежках повторяющиеся забеги в ближайший к выходному коридору тупик 4
4	15	13	A → 4 _T → A → B	+	
5	16	13	A → 4 _T → A → B	+	
6	18	20	A → 4 _T → A → 4 _T → A → B	+	В каждой побежке дважды заходит в 4 _T
7	19	22	A → 4 _T → A → 4 _T → A → B	+	
8	21	50	A → 4 _T → A → 4 _T → A → 3 _T → A → 2 _T → A → Л → A → B		Собака то быстро движется, то движения замедляются и происходят остановки. В лабиринте мочится и калится, бродит с опущенной головой, затем медленно возвращается к входу (А) и ложится
9	23	14	A → 4 _T → A → 4 _T → A → Л → A → 4 _T → A → Л → A → 3 _T → A → Л → A → 3 _T → A → Л → A		
В продольном коридоре поставлена упорная доска, и после 3-минутного интервала опыт возобновлен					
10	40	10	A → П → A → B	+	В этих пробежках еще отмечаются и возвращения в исходное положение, и забегание в тупики 4 _T и 3 _T
11	41	15	A → 3 _T → A → B	+	
12	42	25	A → 3 _T → A → 4 _T → A → B	+	
13	43	16	A → 4 _T → A → B	+	Побежки правильные. Скорость приближается к установившемуся пределу
14	44	14	A → 4 _T → A → B	+	
15	45	7	A → B	+	
16	46	6	A → B	+	
17	47	6	A → B	+	
18	48	6	A → B	+	
			и т. д.		

типичную картину так называемого «срыва», явившегося, повидимому, следствием перенапряжения нервной деятельности животного вследствие трудности задачи.

Приводим протокол этого опыта.

Из протокола видно, что первую и вторую побежки Сильва совершала правильно со свойственной ей скоростью двигательной реакции в 5 секунд. За этими двумя подряд правильными побежками собака начала «ошибаться», поворачивала в тупик 4_т, возвращалась в исходное положение и, лишь вторично начиная побежку, выходила из лабиринта по пятому коридору. Несмотря на правильно заканчивающиеся побежки, при каждом последующем впуске повторялась та же ошибка. Затем это явление нарастало, при шестой побежке собака уже дважды поворачивала в тупик 4_т, прежде чем найти правильный выход; седьмая давала те же результаты. Во всех этих пяти побёжках нарушается более лабильная дифференцировка, позже других образованная и более тонкая, так как тупик 4_т непосредственно граничит с выходным коридором. В дальнейшем растормаживались и более отдаленные, облегченные дифференцировки; так, при восьмой побежке после двукратного забега в тупик 4_т собака поворачивала в тупик 3_т, затем забегала и в тупик 2_т. После каждого забега в тупики собака возвращалась к входу А. Не найдя выхода, направлялась в незастроенную часть лабиринта и, вернувшись оттуда в исходное положение А, снова бежала по лабиринту и, наконец, правильно поворачивала в пятый коридор и выходила к месту подкрепления. Следующая, девятая, побежка уже носила характер «срыва». Начиналась она так же, как и предыдущие, повторными забегами в тупик 4_т и возвращениями к месту впуска. Затем сюда присоединялись побежки в другую часть лабиринта Л, далее, собака забегала то в тупик 3_т, то снова в незастроенный лабиринт Л. Движения ее постепенно замедлялись, временами она останавливалась, начинала скулить, бродить с опущенной головой и, наконец, возвратившись к выходу А, ложилась и больше не двигалась с места.

Чтобы исследовать последствие срывного состояния, мы восстановили обычную лабиринтную ситуацию, вставив у пятого коридора упорную доску, и по истечении 3-минутного интервала снова впустили Сильву в лабиринт. Правильные побежки собаки восстанавливались медленно, проделывая как бы некоторую кривую в своем возвращении к норме. Вначале восстанавливается тормозное значение 3_т, а затем и 4_т. С шестого впуска мы не имеем больше ошибок и скорость прохождения пути животным становится почти предельной (6 секунд). Наше предположение относительно ориентировки собаки на упорную доску продольного коридора при повороте подтвердилось. В то же время эти опыты отчетливо продемонстрировали влияние «сшибок», происходивших при неправильных побежках собаки. Каждая «сшибка» влекла за собой прежде всего отрицательную двигательную реакцию, приводившую Сильву снова в исходное положение — месту впуска. После ряда повторяющихся «сшибок» на определенном, одном и том пути, наступил период забега в во все тупики. Раньше всего и чаще всего собака забегала в позднее всех образованный тупик 4_т. В это время вся деятельность ее носила характер двигательного возбуждения. Обращает на себя внимание следующий парадоксальный факт: многократно забегая во все тупики, Сильва ни разу не повернула в пятый коридор и так и не нашла выхода из лабиринта. Постепенно это двигательное возбуждение начало стихать, движения все больше и больше замедлялись, сопровождаясь моментами небольшими вспышками усиливающейся вновь двигательной реакции, и, наконец, прекратились: собака легла у входа и не двигалась с места. В последней части этого опыта (когда вновь в продольный коридор была вставлена

упорная доска) мы видим, как постепенно, как бы снова начинает вырабатываться наш сложный двигательный навык.

В следующих опытах путем тренировки правильной побежки как в обычных, так и в измененных условиях (при отсутствии упорной доски) нам удалось укрепить побежку собаки до такой степени, что нарушение обычной ситуации уже не оказывало прежнего действия на стереотипность двигательной реакции Сильвы. Теперь доминирующая роль при правильном прохождении пути снова принадлежала, повидимому, уже кинестетическим раздражениям с двигательного аппарата.

Наши дальнейшие опыты (рис. 8, 9) имели своей целью проверить: 1) насколько существенна роль кинестетических раздражений при упрощении правильных поворотов в системе сложного двигательного навыка и 2) с какими трудностями сопряжено для нервной системы преобразование зафиксированной двигательной реакции системного навыка. Для этого через 15 опытных дней, в течение которых мы продолжали тренировать побежки собаки при отсутствии упорной доски, мы предприняли следующие два варианта опытов: в первом мы перенесли место впуска Сильвы А из первого коридора в третий. Этим, не нарушая обычной зрительной ситуации с места впуска собаки, мы сократили наполовину путь продольного коридора до обычного поворота в пятый коридор, ведущий к выходу. Во втором варианте мы все параллельные коридоры построили вдвое короче, длина же продольного коридора осталась прежней; при этом сократилось обычное расстояние до поворота в пятый коридор.

При таких условиях эксперимента, если бы наши предположения были верны, собака должна была пробежать мимо пятого коридора и, повернув уже за ним, попасть в незастроенную часть лабиринта Л.

Приводим протоколы этих опытов.

Протокол от 14.XII.1933 г. 7 часов вечера. Сильва

№ побежки	Минуты опыта	Время пробежки в секундах	П у т ь	Подкрепление	П р и м е ч а н и е
Впуск из первого коридора					
1	8	5	A → B	+	Все побежки стереотипны, скорость пробега обычная
2	9	6	A → B	+	
3	10	5	A → B	+	
4	11	6	A → B	+	
5	12	6	A → B	+	
Впуск из третьего коридора					
1	13	12	A → б → Л → A → B	+	Нарушена ориентировка Замедленная побежка Скорость обычная Повторное нарушение ориентировки + { Правильные побежки, но несколько замедлены
2	14	15	A → B	+	
3	15	5	A → B	+	
4	16	16	A → б → Л → A → B	+	
5	17	6	A → B	+	
6	18	6	A → B	+	
7	19	7	A → B	+	

После такого нарушения обстановки лабиринта были поставлены 3 обычных опыта. Здесь все побежки Сильвы были правильными, и тогда мы ввели второй вариант опыта, который приводится в следующем протоколе.

Протокол от 17.XII.1933 г. 7 часов вечера. Сильва

№ побежки	Минуты опыта	Время пробежки в секундах	Путь	Подкрепление	Примечание
Контрольные опыты по обычному пути					
1	14	5	A → B	+	Правильные побежки, скорость обычная
2	15	5	A → B	+	
3	16	5	A → B	+	
4	17	5	A → B	+	
5	18	5	A → B	+	
Укороченные лабиринтные ходы (рис. 9)					
1	30	20	A → б → Л → A → 4 _T → A → → 2 _T → A → а → Л → A → B	+	Потеряла ориентировку. Полное восстановление нормального поведения
2	32	6	A → B	+	
3	33	5	A → B	+	
4	34	5	A → B	+	
5	35	5	A → B	+	

В обоих опытах при первой побежке по измененному пути собака минует пятый коридор и, совершая поворот к выходу через пристроенные коридорчики, попадает в незастроенную часть лабиринта Л. Этим под-

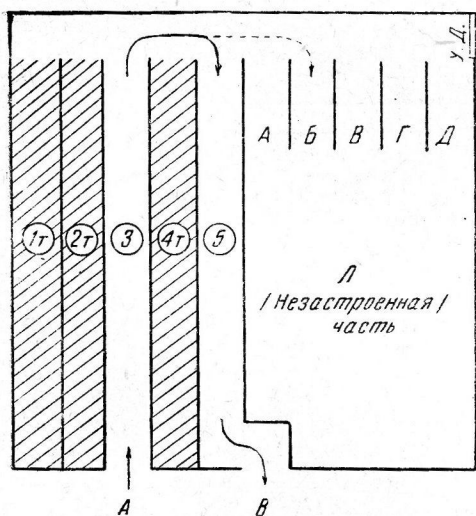


Рис. 8

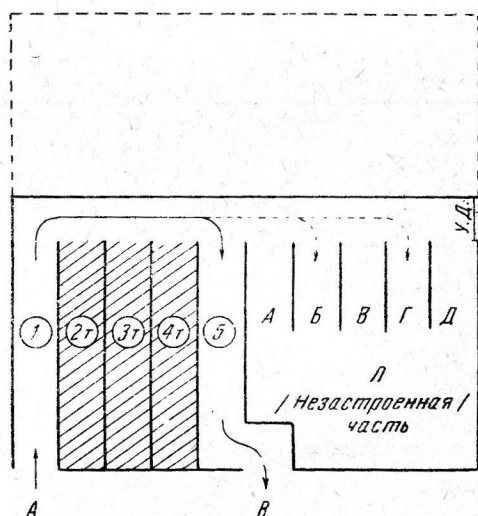


Рис. 9

тверждается наше предположение о значительной роли кинестетических раздражителей при упорочном навыке и влиянии их на правильность ориентировки животного в лабиринте. Результаты этих опытов могут служить и экспериментальным подтверждением высказанному И. П. Павловым предположению в своем «Ответе физиолога психологам»¹, что при анализе сложности и степени трудности приобретения животными лабиринтного навыка необходимо считаться с качеством раздражений. «В ла-

¹ И. П. Павлов, J. Psychological Review, № 2, 1932.

Опыт от 11.XII.1933 г. 6 часов вечера. Сильва

№ побежки	Минуты опыта	Время пере- бежки в се- кундах	Путь	Поткрепл- ние	Примечание
1	20	5	A → B	+	Все побежки правильные при одинаковой скорости пробега
2	21	5	A → B	+	
3	22	5	A → B	+	
4	23	5	A → B	+	
5	24	5	A → B	+	
Угашение					
1	25	5	A → B	—	Стереотипные побежки с обычной скоростью
2	26	5	A → B	—	
3	27	5	A → B	—	
4	28	5	A → B	—	
5	29	5	A → B	—	
6	30	5	A → B	—	Двигательная реакция замедляется, кратковременные остановки в пути У пятого задержка на 3 секунды, побежала быстро к выходу Дошла до пятого коридора, приостановилась и прошла через прибавочный коридор в незастроенную часть лабиринта
7	31	6	A → B	—	
8	32	6	A → B	—	
9	33	7	A → B	—	
10	34	7	A → B	—	
11	35	7	A → B	—	
12	36	10	A → B	—	
13	37	15	A → Л → A → B	—	
14	38	8	A → B	—	Частые возвращения в исходное положение, зашла в 4т, бродит по Л
15	39	10	A → Л → A → 4т → → Л → A → Л → → A → B		
16	40	9	A → B	—	Медленно движется в лабиринте, бродит, останавливается, мочится, калится, 3 раза зашла в 4т и 1 раз в 3т. Длительное пребывание в лабиринте (7 минут)
17	41	15	A → Л → A → B		
18	42	7	A → 4т → Л → A → → 4т → A → 3т → → Л → A → Л → → 4т → Л → A → B		
19	50	7	A → B		
20	51	12	A → B		
21	52	15	A → B	—	Побежки правильные с меняющейся скоростью
22	53	7	A → B	—	
23	54	12	A → B	—	
24	55	15	A → B → A → B	—	Сидит 7 секунд в первом коридоре Стоит у А, часто встряхивается Зашла в тупик 4т и, вернувшись в А, легла, свернувшись клубочком. На слово «пошел» насторожила уши, продолжает лежать. Выведена из лабиринта На слово «пошел» собака пошла медленно
25	56	13	A → B	—	
26	57	20	A → B	—	
27	6—58	5	A → 4т → A	—	Восстановление
1	65	10	A → B	+	
2	6	8	A → B	+	
3	7	7	A → B	+	
4	8	5	A → B	+	
5	9	5	A → B	+	Все последующие побежки правильные с предельной скоростью пробега. Ест жадно

биринте знаки для поворотов, — говорит И. П. Павлов, — различаются почти исключительно по качеству; например, прикосновения при повороте происходят то правой, то левой стороной тела; работают при повороте мускулы то правой, то левой стороны». Точно-также наблюдаемые в наших экспериментах нарушения навыка при экстренном изменении структуры лабиринта совпадают с теми данными, которые получены Watson, Boqardus и Henke, Fl. Richardson. Watson пишет, что в процессе научения «у нормальных животных участвуют все рецепторы в образовании навыка, но основная роль принадлежит кинестетическим раздражителям».

Интересно было проследить развитие угасательного торможения при упроченной побеге, которое можно аналогировать с своеобразной формой сшибки, когда положительный навык остро лишается своего значения вследствие неподкрепления пищи. Опыт с угашением был нами поставлен 11.XII.1934 г.

Итак, в эксперименте с острым угашением системного двигательного навыка мы прежде всего наблюдаем, как и в опытах, проведенных в нашей лаборатории над другими животными (щенки, крысы, морские свинки), что при угашении условного двигательного рефлекса выступает волнообразность хода кривой угашения. Вначале это выражается в нарастающем замедлении двигательной реакции собаки, затем движения вновь ускоряются, но совершаются хаотически (животное бежит в незастроенную часть лабиринта Л); встречающиеся препятствия в пути (закрытый выход) вызывают отрицательную «антагонистическую» двигательную реакцию, и собака возвращается к входу (А). Далее, происходят повторные стереотипные побежки все по тому же направлению (в Л), заканчивающиеся каждый раз возвращением к месту выпуска А. После ряда таких бесплодных побегок возникает двигательная реакция в других направлениях, но так как пути собаки строго ограничены нашими коридорами, то наступает период забегания в тупики. Здесь, как и в предыдущих опытах с нарушением структуры лабиринта, Сильва чаще всего забегала в тупик 4г. Наконец, вновь возникают правильные побежки с меняющейся скоростью, после чего сразу, обрывисто, наступает полное торможение двигательной реакции; собака ложится у входа и в лабиринт больше не идет.

Теперь, когда перед нами прошла серия опытов, где нам удалось многократно наблюдать как постепенность научения к подавлению лишних побочных движений, так и выявление ошибочных побегок, позволим себе еще раз подчеркнуть физиологический механизм, лежащий в основе того и другого явления.

В нашей постановке опытов, где применен прием «переделки», физиологический механизм избегания собакой тупиков основан в начальной своей фазе на принципе угасательного торможения, хронически лишаемых своего пищевого значения ранее положительных путей. Впоследствии, когда новоприсоединенный коридор приобретает значение положительного раздражителя, тупики затормаживаются по правилам дифференцированного торможения, а растормаживание их происходит как следствие сшибок нервных процессов.

Наши эксперименты отчетливо показывают, что забегание собаки в тупики обусловлено главным образом механизмом положительной индукции ориентировочных реакций, вследствие острого затормаживания двигательной реакции по правильному пути. В опыте эти забегания в тупики носят характер поисков новых путей к пище.

Возникающие хаотические движения, как не приводящие к пищевому подкреплению, в свою очередь также гаснут, и тогда постепенно затормаживается, угасает вся двигательная реакция собаки по лабиринту.

В ы в о д ы

1. Условные двигательные рефлексы в лабиринте образуются главным образом при участии зрительных и кинестетических раздражений.

2. В отдельные периоды экспериментов доминируют то зрительные, то кинестетические раздражители в зависимости от постоянства или изменения условий опыта.

3. При данной постановке опытов в основе избегания собакой тупиков лежит физиологический механизм угасательного торможения с последующим отдифференцированием их от положительного пути по правилу дифференцировочного торможения.

4. В основе забегания собаки в тупики при наших опытных вариациях лежит главным образом физиологический механизм растормаживания по законам положительной последовательной индукции ориентировочных реакций с тормозного пункта, остро возникающего при затормаживании побежки по ранее усвоенным ходам лабиринта.

5. Сопоставляя отдельные формы поведения в опыте собаки с аналогичными экспериментами на морских свинках и белых крысах, проведенных по той же лабиринтной методике, мы обнаруживаем значительные различия в подвижности нервных процессов этих животных в зависимости от высоты развития их нервной системы. У собаки нервные процессы более лабильны, более подвижны и труднее подвержены «срывам», чем у животных с низшей организацией центральной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долин А. О. и Конорский Ю. М., Анализ функций головного мозга в процессе ошибочных побегов крыс в лабиринте, Физиол. журн., XXII, в 2. — 2. Pawlow I. P., Psychological Review, № 2, 1932. — 3. Watson J. B., Behavior. An introduction to comparative psychology, 1914. — 4. Bogardus E. S. and Henke Fg., Experiments on factual sensations in the white rat, Journal «Animal behaviour», 1, No. 2, 1911. — 5. Richardson Fl., Study of sensory control in the rat, Psychol. Monogr., No. 48, 1910.

VERSUCH EINER ANALYSE DER PHYSIOLOGISCHEN GESETZMÄSSIGKEITEN DES VERHALTENS VON HUNDEN IM LABYRINTH-VERSUCH

A. O. Dolin und W. W. Jakowlewa

Sektion f. vergleichende Physiologie d. höheren Nerventätigkeit (Vorst.: A. O. Dolin), Institut f. Hirnforschung
(Dir.: Prof. W. P. Ossipow)

1. Die Ausbildung von bedingten motorischen Reflexen im Labyrinth erfolgt hauptsächlich unter Beteiligung von visuellen und kinaesthetischen Reizen.

2. Zu einzelnen Versuchsperioden haben je nach Konstanz oder Veränderlichkeit der Versuchsbedingungen bald die visuellen, bald die kinaesthetischen Reize das Übergewicht.

3. Bei der angewendeten Versuchsanordnung beruht das Vermeiden von Blindwegen durch den Hund auf dem physiologischen Mechanismus der auslöschenden Hemmung mit darauffolgendem Abdifferenzieren der Blindwege von dem richtigen Weg nach dem Prinzip der Differenzierungshemmung.

4. Das Betreten von Blindwegen bei unseren Versuchsvariationen beruht hauptsächlich auf dem physiologischen Mechanismus der Enthemmung; letztere folgt den Gesetzen der Nachinduktion der Orientierungsreaktionen von Hemmungspunkten aus.

5. Der Vergleich der einzelnen Äusserungen des Verhaltens von Hunden im Labyrinthversuch mit demjenigen von Meerschweinchen oder weissen Ratten in methodisch gleichartigen Versuchen bringt den bedeutenden Unterschied zutage, den die Mobilität der Nerventätigkeit dieser Tiere je nach der Entwicklungsstufe ihres Nervensystems aufweist. Beim Hund sind die Nervenprozesse labiler, beweglicher und weniger leicht zu «durchbrechen» (als bei Tieren) mit niedriger Organisation des Zentralnervensystems.

О ПИЩЕВЫХ И ОБОРОНИТЕЛЬНЫХ СЕКРЕТОРНЫХ И ДВИГАТЕЛЬНЫХ БЕЗУСЛОВНЫХ РЕАКЦИЯХ У СОБАКИ

СООБЩЕНИЕ III. СЕКРЕТОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПИЩЕВЫХ И ОБОРОНИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ПОСЛЕДНИХ

Р. Б. Гарибьян

Из физиологической лаборатории Ростовского-на-Дону медицинского института (зав. кафедрой— проф. Н. А. Рожанский)

Поступила в редакцию 17.VII.1937 г.

В сообщении II мы указывали, что при постоянных условиях эксперимента секреторный и двигательный компоненты пищевых и оборонительных реакций протекают совершенно параллельно.

Возникал вопрос о каком-то механизме в центральной нервной системе, объединяющем оба компонента. Вместе с тем, однако, при некоторых условиях эксперимента нам удалось отметить три типа расхождения между секреторными и двигательными проявлениями реакций.

Таким образом, разрешение вопроса о характере механизма в центральной нервной системе, объединяющего эти проявления, встретило затруднения.

Для уточнения этого вопроса нами были поставлены эксперименты по изучению взаимодействия реакций. В плане нашего исследования стояло изучение взаимодействия трех пищевых реакций (на молоко, сахар и мясной бульон), четырех оборонительных (на кислоту, щелочь, хинин и электрокожное раздражение) и перекрестное взаимодействие пищевых и оборонительных реакций.

Однако, встретившись с затруднениями, выразившимися в том, что подопытные собаки дали так называемую «реакцию Парфенова», мы ограничились экспериментами по изучению взаимодействия между:

1. Оборонительной реакцией на введение в рот кислоты и оборонительной реакцией на раздражение электрическим током (или иглой) лапы собаки.

2. Пищевой реакцией на введение в рот молока и оборонительной реакцией на раздражение электрическим током (или иглой) лапы собаки.

3. Пищевой реакцией на вливание в рот молока и пищевой реакцией на вливание 10% раствора сахара.

4. Пищевой реакцией на вливание в рот молока и оборонительной реакцией на вливание 0,3% раствора соляной кислоты.

В настоящем сообщении мы даем результаты по первым двум сериям опытов. Что касается первой серии опытов — по взаимодействию между оборонительной реакцией на вливание в рот 0,3% раствора соляной кислоты и оборонительной же реакцией на раздражение электрическим током лапы собаки, то следующие протоколы опытов и кривые ротовых движений и реакций отдергивания лапы являются типичными.

В представленных протоколах опытов отмечается повышение слюноотделения, если раздражение электрическим током наносится на лапу до вливания в рот собаки кислоты.

Т а б л и ц а 1. Взаимодействие между оборонительной реакцией на вливание в рот 0,3% раствора соляной кислоты и оборонительной реакцией на раздражение лапы электрическим током. Трус (протокол опыта от 16.III.1935 г.)

В р е м я	Интервал в минутах	Раздра- житель	Количество раздра- жителя в см ³	Время раздражения в секундах	Количество слюны P/S в делениях шкалы	Коэффициент P/S	Раздра- жение на лапу	Количество ротовых движений в 1 минуту	Примечание
11 час. 21 мин.	—	0,3% соляная кислота	20	60	$\frac{22,0}{13,0}$	1,70	—	117	Иногда скулит; мно- го ротовых движений
11 » 40 »	18	То же	20	60	$\frac{24,0}{18,0}$	1,33	—	119	Спокоен
12 » 00 »	19	» »	20	60	$\frac{24,0}{24,0}$	1,00	—	112	»
12 » 21 »	20	» »	20	60	$\frac{24,0}{24,0}$	1,00	—	112	»
12 » 31 »	9	0,3% соляная кислота + силь- ный ток	20	60	$\frac{20,0}{18,0}$	1,11	Сильный ток через 20 секунд	73	Очень бурная об- щая двигательная ре- акция, визжит, рвется из лямок
12 » 41 »	9	То же	20	60	Сорвал прибор 16,0	—	То же	85	Очень бурная реак- ция, бьется ногами и мордой о стойку, виз- жит и рвется

Примечание. Слюна в этом и во всех других опытах собиралась за 1 ми-
нуту раздражения и за 1 минуту последствия.

Следует думать, что раздражение кислотой в этом случае наносится в тот момент, когда оборонительный центр, вследствие предварительно примененного раздражения электрическим током, находится в состоянии повышенной возбудимости.

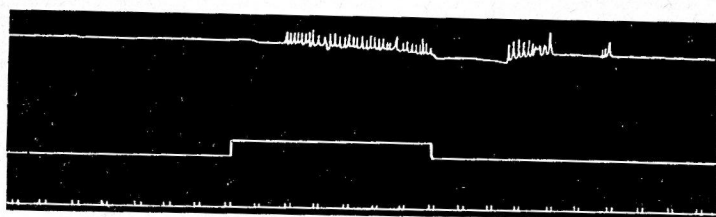


Рис. 1. Обычная кривая ротовых движений старой собаки при вливании в рот 0,3% раствора соляной кислоты. Вверху—кривая ротовых движений, под ней—отметка момента раздражения, еще ниже—отметка времени

Если же раздражение электрическим током наносится или одновременно с вливанием в рот кислоты, или присоединяется к вливанию через несколько секунд, то отмечается обычно или взаимное угнетение слюно-отделительной реакции, реакции отдергивания лапы и реакции ротовых

Таблица 2. Взаимодействие между реакциями на вливание 0,3% раствора кислоты в рот и электрическим током на лапу. Серый (протокол опыта от 25.II.1935 г.)

Время	Интервал в минутах	Раздражитель	Время раздражения в секундах	Количество раздражителя в см ²	Количество слюны P/S в делениях шкалы	Коэффициент P/S	Раздражение на лапу	Количество ротовых движений в 1 минуту	Примечание
12 час. 57 мин.	—	0,3% соляная кислота	60	20	$\frac{30,0}{30,0}$	1,0	—	—	Спонтанные движения лапы и ротовые
1 » 04 »	6	То же	60	20	$\frac{32,0}{30,0}$	1,06	—	—	То же
1 » 19 »	14	» »	60	20	$\frac{34,0}{30,0}$	1,13	—	—	» »
1 » 31 »	11	» »	60	20	$\frac{32,0}{30,0}$	1,06	—	—	» »
1 » 40 »	8	0,3% соляная кислота + ток	60 120	20	$\frac{40,0}{36,0}$	1,11	Ток до, во время и после кислоты	—	Бурная общая двигательная реакция
1 » 50 »	9	Соляная кислота	60	20	$\frac{38,0}{30,0}$	1,26	—	—	Спокоен
2 » 02 »	11	Соляная кислота + ток	60 120	20	$\frac{44,0}{40,0}$	1,10	Ток	92	Бурная общая двигательная реакция
2 » 10 »	7	То же	120	20	$\frac{44,0}{42,0}$	1,05	»	88	То же
2 » 16 »	5	Соляная кислота	60	20	$\frac{30,0}{30,0}$	1,0	»	92	Относительно спокоен
2 » 30 »	13	То же	60	20	нет герметичности	—	—	94	До раздражения визжал

движений, или же изолированное угнетение какого-либо одного из элементов реакции.

В этом случае результат взаимодействия почти во всех опытах оказывается соответствующим закону тормозного взаимодействия относительно физиологической силы раздражителя.

Что касается взаимодействия двигательных проявлений реакции (ротовых движений и отдергивания лапы), то, несмотря на то, что обычно почти во всех опытах наблюдается взаимное угнетение их у собаки с нервной системой, относящейся к типу сильных, уравновешенных (Серый), мы чаще наблюдаем угнетение реакции отдергивания лапы, в то время как у тормозной (Трус) и у старой собаки (Тишка) чаще наблюдается угнетение ротовых реакций.

В этом отношении демонстративны протокол опыта и кривые, представленные ниже.

Раздражение электрическим током, нанесенное одновременно с вливанием кислоты в рот собаке, резко угнетает слюноотделение и реакцию

Таблица 3. Взаимодействие между реакциями на вливание 0,3% раствора соляной кислоты в рот и раздражение электрическим током лапы. Тишка (протокол опыта от 10.IV.1935 г.)

Время	Интервал в минутах	Раздражитель	Время раздражения в секундах	Количество раздражений, см ²	Количество слюны P/S	Коэффициент P/S	Латентный период ротовых движений	Примечание
11 час. 36 мин. . .	—	0,3% соляная кислота	30	10	$\frac{16,0}{5,0}$	3,2	3	Спокоен
11 » 58 » . .	21	То же	30	10	$\frac{16,0}{5,0}$	3,2	7	»
12 » 15 » . .	16	Соляная кислота + ток (до кислоты)	30	10	$\frac{22,0}{3,0}$	7,33	0	Общая двигательная реакция, тоническое сокращение раздраженной ноги
12 » 33 » . .	17	Соляная кислота + ток (одновременно)	30	10	$\frac{2,0}{0,0}$	∞	20	Переступил передними ногами, отдергивает раздраженную ногу и застыл
12 » 51 » . .	17	0,3% соляная кислота	30	10	$\frac{11,0}{1,0}$	11	26	Общая двигательная реакция
1 » 02 » . .	10	Соляная кислота + ток (одновременно)	30	10	$\frac{3,5}{0,0}$	∞	30	Застыл

ротовых движений до полного отсутствия последних при повторении опыта. В то же время раздражение током до вливания кислоты вызывает усиление

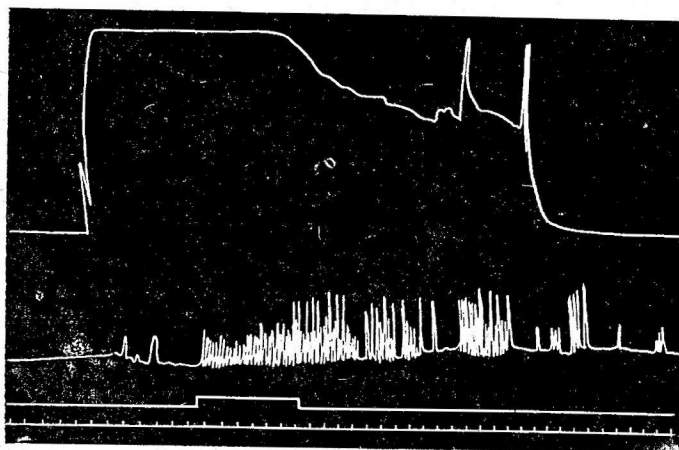


Рис. 2. Взаимодействие между оборонительной реакцией ротовых движений и оборонительной реакцией отдергивания лапы при раздражении ее электрическим током. Раздражение током предшествует раздражению кислотой. Еверху—реакция отдергивания лапы, под ней—реакция ротовых движений, ниже—отметка момента раздражения, еще ниже—отметка времени

Таблица 4. Взаимодействие между реакцией ротовых движений на вливание молока и реакцией отдергивания лапы на раздражение ее электрическим током. Серый (протокол опыта от 2.III.1935 г.)

Время	Интервал в минутах	Раздражитель	Время раздражения в секундах	Количество раздражений в см ²	Количество слюны Р, в делениях шкалы	Коэффициент Р/З	Раздражение на лапу	Количество ротовых движений в 1 минуту	Характер кризиса ротовых движений	Примечание
1 час 22 мин. . .	—	Молоко	30	10	$\frac{4,0}{8,0}$	0,50	—	—	Пищевой	Иногда спонтанные ротовые движения
1 » 25 » . .	13	»	30	10	$\frac{2,0}{3,0}$	0,66	—	—	»	Много спонтанных ротовых движений
2 » 00 » . .	34	»	30	10	$\frac{2,0}{3,0}$	0,66	—	—	»	То же
2 » 10 » . .	9	»	30	10	$\frac{2,0}{4,0}$	0,50	—	102	»	» »
2 » 17 » . .	6	»	30	10	$\frac{1,5}{3,0}$	0,50	—	—	»	» »
2 » 25 » . .	7	Молоко + ток	30 90	10	$\frac{3,0}{1,5}$	2,0	Ток 30 секунд до, 30 секунд после и 30 секунд во время вливания молока	104	Неопределенный	Небурная общая двигательная реакция
2 » 38 » . .	12	Молоко	30	10	$\frac{2,0}{4,0}$	0,50	—	108	Пищевой	Спокоен
2 » 48 » . .	9	Молоко + ток	30 90	10	$\frac{3,0}{3,0}$	1,00	Ток, также как в 2 часа 25 мин.	103	Неопределенный	Бурная общая двигательная реакция
2 » 53 » . .	4	—	—	—	—	—	То же	—	—	Легко выраженная общая реакция

ние отдельных размахов ротовых движений, удлинение последствий, укорочение латентного периода движений (у старой собаки) и некоторое усиление слюноотделения.

Значительно менее резкое, но в том же направлении влияние раздражения электрическим током на реакцию ротовых движений отмечается у тормозимого типа собаки Труса.

Между тем у Серого угнетение реакции ротовых движений наблюдается чаще при раздражении сильным электрическим током и то только в отношении общего характера кривой ротовых движений, но не в отношении ритма последних.

Те же модификации эксперимента, а именно раздражение электрическим током до, после и одновременно с вливанием молока, были поставлены нами в целях изучения взаимодействия пищевой реакции на вли-

вание молока и оборонительной реакции на раздражение током лапы собаки.

Представляемые ниже протоколы опытов и кривые являются типичными при соответствующих условиях эксперимента.

Таблица 5. Взаимодействие между пищевой (молоко) и оборонительной (электричество) реакциями. Трус (протокол опыта от 2.III.1935 г.)

Время	Интервал в минутах	Раздражитель	Время раздражения в секундах	Количество раздражителя в см ³	Количество слюны P/S в делениях шкалы	Коэффициент P/S	Раздражение на лапу	Количество ротовых движений в 1 минуту	Характер кривой ротовых движений	Примечание
10 час. 25 мин.	—	Мо- локо	30	10	$\frac{2,0}{4,0}$	0,50	—	—	Пищевой	Много спонтанных ротовых движений
10 » 40 »	14	Ток	—	—	—	—	Ток через 10 минут повторяется	—	—	«Условные» ротовые движения во время раздражения током
10 » 55 »	14	Мо- локо + ток	30 90	10	$\frac{3,0}{2,0}$	1,50	Ток 30 секунд до, 30 секунд после и 30 секунд во время вливания молока	—	Неопределенный	Относительно спокоен
11 » 10 »	14	То же	30 90	10	$\frac{3,0}{0,0}$	∞	То же	—	»	Бурная двигательная общая реакция до вливания молока
11 » 23 »	12	» »	30 90	10	$\frac{6,0}{0,0}$	∞	» »	128	»	Очень сильная общая двигательная реакция до вливания молока; после взвизгивания
11 » 34 »	10	Мо- локо	30	10	$\frac{1,0}{1,0}$	1,00	—	148	»	Без общей двигательной реакции
11 » 50 »	15	Мо- локо + ток	30 90	10	$\frac{2,0}{3,0}$	0,66	Ток 30 секунд до, 30 секунд после и 30 секунд во время вливания молока	130	»	Бурная общая двигательная реакция с взвизгиванием
11 » 54 »	3	То же	30 90	10	$\frac{3,0}{2,0}$	1,50	То же	108	»	То же

Так же, как и в случае взаимодействия реакций на вливание кислоты и на раздражение лапы током, мы и здесь имеем различное течение реакции слюноотделения в зависимости от того, что является фоном.

Если фоном является оборонительная реакция, т. е. если сначала на-

Таблица 6. Взаимодействие между пищевой (молоко) и оборонительной (электричество) реакциями. Трус (протокол опыта от 2.III.1935 г.)

Время	Интервал	Раздражитель	Время раздражения в секундах	Количество раздражителя в см ²	Количество слюны P/S в делении шкалы	Коэффициент P/S	Раздражение на лапу	Количество ротовых движений в 1 минуту	Характер кривой ротовых движений	Примечание
1 час. 49 мин.	—	Мо- локо	60	20	$\frac{6,0}{10,0}$	0,60	—	—	Пищевой	Относительно спокоен
2 » 00 »	10	»	60	20	$\frac{3,5}{6,0}$	0,58	—	—	»	То же
2 » 07 »	6	»	60	20	$\frac{3,0}{6,0}$	0,50	—	—	»	» »
2 » 12 »	4	Мо- локо + ток	60	20	$\frac{3,0}{8,0}$	0,37	Ток присоеди- нен через 30 секунд	—	Неопре- деленный	Несильно выра- женная общая дви- гательная реакция
2 » 16 »	3	То же	60	20	$\frac{3,0}{9,0}$	0,30	То же	—	»	То же
2 » 21 »	4	Мо- локо	60	20	$\frac{3,0}{6,0}$	0,50	—	—	Пищевой	Относительно спокоен

носится раздражение электрическим током на лапу собаки и лишь через некоторое (в наших опытах через 20—30 секунд) время присоединяется

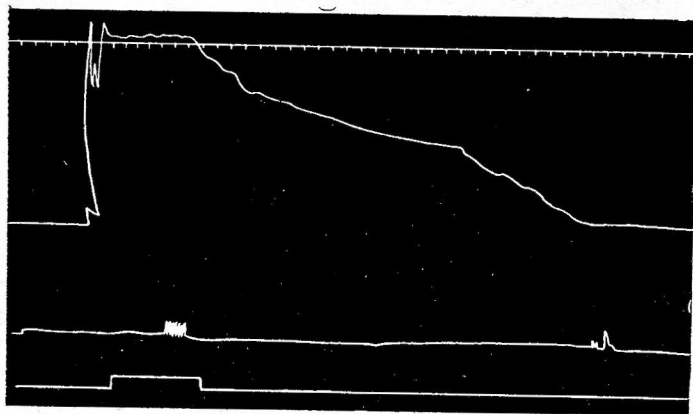


Рис. 3. Взаимодействие между оборонительной реакцией ротовых движений и оборонительной реакцией отдергивания лапы на раздражение ее электрическим током. Раздражение кислотой и током одновременно. Вверху—отметка времени, под ней—кривая реакции отдергивания лапы, ниже—кривая реакции ротовых движений, еще ниже—отметка момента раздражения

вливание молока, то мы получаем более или менее выраженное увеличение слюноотделения из околоушной железы и уменьшение отделения из под-

Таблица 7. Взаимодействие между реакциями пищевой (молоко) и оборонительной (электричество). Серый (протокол опыта от 8.III.1935 г.)

Время	Интервал в минутах	Раздражитель	Количество раздражителя в см ³	Время раздражения в секундах	Количество слюны P/S в деления шкалы	Коэффициент P/S	Раздражение на лапу	Количество ротовых движений в 1 минуту	Характер кривой ротовых движений	Примечание
10 час. 42 мин.	—	Мо- локо	10	30	$\frac{3,5}{5,0}$	0,70	—	—	Пищевой	Относительно спокоен
10 » 57 »	14	»	10	30	$\frac{3,0}{5,0}$	0,60	—	—	»	Частые спонтанные ротовые движения
11 » 10 »	12	»	10	30	$\frac{2,0}{4,0}$	0,50	—	104	»	Ротовые спонтанные движения реже
11 » 21 »	10	Мо- локо + ток	10	30	$\frac{1,0}{3,0}$	0,33	Ток одно- временно с моло- ком	—	Неопре- деленный	Бурная общая двигательная реакция
11 » 34 »	13	То же	10	30	$\frac{0,0}{3,0}$	0,00	То же	—	»	Общая двига- тельная реакция не выражена
11 » 44 »	9	» »	10	30	$\frac{0,5}{4,0}$	0,125	» »	—	»	То же
11 » 57 »	12	Мо- локо	10	30	$\frac{1,5}{0,5}$	3,0	—	—	Пищевой	» »
12 » 08 »	10	»	10	30	$\frac{1,5}{0,5}$	3,0	—	—	»	» »
12 » 20 »	11	»	10	30	$\frac{1,5}{0,5}$	3,0	—	—	»	» »

челюстной и подъязычной желез; коэффициент P/S при этом из обычного пищевого превращается в типичный оборонительный.

Увеличенное слюноотделение из околоушной железы становится понятным, если принять во внимание указываемое авторами (Хазен, Семернина) «особое» отношение околоушной железы к отвергаемым раздражителям.

Что же касается угнетения слюноотделения из подчелюстной и подъязычной желез, то, вероятно, в этом случае имеет место закон тормозного взаимодействия относительной физиологической силы раздражителя.

В тех случаях, когда раздражение электрическим током наносится после того, как молоко уже вливается в рот собаке, коэффициент P/S уменьшается вследствие увеличения отделения из подчелюстной при неизменном отделении из околоушной железы.

Наконец, в случае одновременного раздражения молоком и электрическим током наблюдается угнетение слюноотделения из околоушной и из подчелюстной желез.

Последнее обстоятельство легко объяснимо, так как вполне укладывается в принцип тормозного взаимодействия относительной физиологической силы раздражителя.



Рис. 4. Взаимодействие между оборонительной реакцией ротовых движений и реакцией отдергивания лапы. Раздражение кислотой и током одновременно. Вверху—отметка времени, под ней—реакция отдергивания лапы, ниже—реакция ротовых движений, еще ниже—отметка момента раздражения

Повышение же слюноотделения из подчелюстной железы (во втором случае) остается непонятным, тем более, что, как это видно из представленных выше кривых, взаимодействие в двигательном компоненте реакций при всех трех условиях эксперимента протекает по закону тормозного взаимодействия относительной физиологической силы раздражителя.

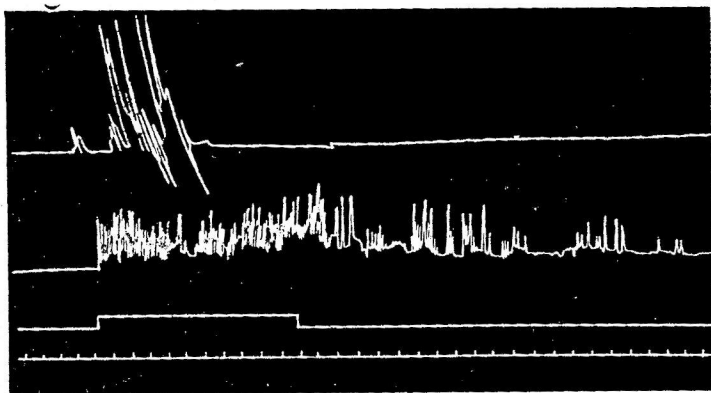


Рис. 5. Взаимодействие между оборонительной реакцией ротовых движений и оборонительной реакцией отдергивания лапы. Раздражение кислотой и током одновременно. Вверху—реакция отдергивания лапы, под ней—реакция ротовых движений, ниже—отметка момента раздражения, еще ниже—отметка времени

Следует отметить, что индивидуальность подопытного животного оказывает влияние на характер взаимодействия.

У сильной уравновешенной собаки обычно угнетается реакция отдергивания лапы, в то время как реакция ротовых движений претерпевает незначительное изменение лишь в общем характере кривой; у собаки же

тормозного типа взаимное угнетение особенно резко, но обнаруживается главным образом в реакции ротовых движений.

Чрезвычайно демонстративен в этом отношении рис. 7, в котором можно отметить:

1. Резкое изменение общего характера кривой ротовых движений, получившей после присоединения раздражения лапы током характер обычной оборонительной кривой движений.

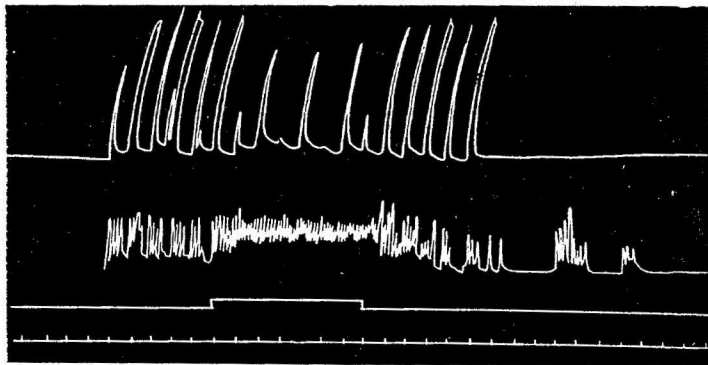


Рис 6. Взаимодействие между пищевой реакцией ротовых движений и оборонительной реакцией отдергивания лапы. Раздражение электрическим током предшествует вливанию молока. Вверху—реакция отдергивания лапы, под ней—реакция ротовых движений, ниже—отметка момента раздражения, еще ниже—отметка времени

2. Уменьшение после присоединения раздражения током количества ротовых движений.

3. Повторение (в течение 4—5 секунд) ритма пищевых движений (с увеличением размахов отдельных движений) в самом начале раздражения током лапы собаки.

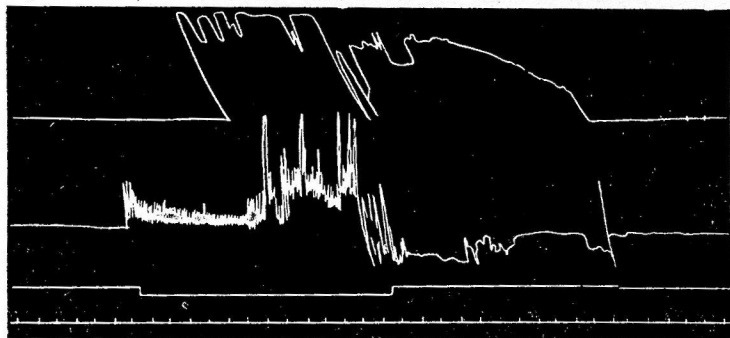


Рис. 7. Взаимодействие между пищевой реакцией ротовых движений и оборонительной реакцией отдергивания лапы. Раздражение током начинается через 20' после начала вливания молока. Вверху—реакция отдергивания лапы, под ней—реакция ротовых движений, ниже—отметка момента раздражения, еще ниже—отметка времени

Может быть, последнее обстоятельство (пищевой ритм и увеличенные размахи отдельных движений) может служить некоторым объяснением увеличения слюноотделения из подчелюстной железы и во втором варианте эксперимента.

Можно думать, что, вследствие положительной индукции, на корот-

кое время происходит усиление процесса возбуждения в пищевом центре, обнаруживающее себя в увеличенном слюноотделении и в увеличении размахов ротовых движений.

Повидимому, вследствие инертности секреторной реакции, мы наблюдаем лишь фазу увеличения слюноотделения (в пределах нашего времени наблюдения — 2 секунды, в то время как двигательная реакция после кратковременной положительной фазы переходит в фазу угнетения пищевых движений и превращения их в оборонительные.

В ы в о д ы

1. Если вливанию кислоты в рот собаке предшествует раздражение лапы электрическим током, то слюноотделительная реакция из обеих желез усиливается, причем коэффициент P/S сохраняется типичным для оборонительной реакции.

2. Если раздражение лапы электрическим током производится после того, как вливание кислоты в рот уже началось, или оба раздражения наносятся одновременно, то слюноотделительная реакция и реакция отдергивания лапы протекают по принципу тормозного взаимодействия относительной физиологической силы раздражителя.

3. Взаимное влияние реакции ротовых движений на вливание в рот кислоты и реакции отдергивания лапы на раздражение ее электрическим током подчиняется также принципу тормозного взаимодействия силы раздражителей.

4. Если вливанию в рот собаке молока предшествует раздражение лапы электрическим током, то наблюдается усиление слюноотделительной реакции из околоушной и угнетение ее из подчелюстной с подъязычной желез, причем коэффициент P/S изменяется в направлении, типичном для оборонительной реакции.

5. Если раздражение электрическим током наносится после того, как молоко уже было влито в рот, то слюноотделительная реакция из подчелюстной с подъязычной желез усиливается, а из околоушной обычно не нарушается.

6. При одновременном раздражении молоком и электрическим током слюноотделение из околоушной и из подчелюстной с подъязычной желез угнетается.

7. Независимо от времени присоединения раздражения лапы электрическим током к вливанию в рот молока взаимное влияние реакции ротовых движений и реакции отдергивания лапы протекает по закону тормозного взаимодействия относительной физиологической силы раздражителей.

ÜBER UNBEDINGTE SEKRETORISCHE UND MOTORISCHE NAHRUNGS- UND ABWEHRREFLEXE BEIM HUND

von R. B. Garibjan

Aus d. Physiologischen Laboratorium (Vorst.: Prof. N. A. Rozhansky) d. Medizinischen Instituts, Rostov a/D.

Es wurde die Wechselwirkung zweier Abwehrreaktionen und die gekreuzte Wechselwirkung einer Abwehr- und einer Nahrungsreaktion untersucht, die von zwei reflexogenen Zonen her ausgelöst wurden.

Beim ersten Typus von Wechselwirkungen ergaben sich Aenderungen der sekretorischen Komponente der Reaktion, je nach dem Zeitpunkt der Reizverknüpfung bald nach Art der alliirten Reaktionen, bald im Sinne

des Prinzips der hemmenden Wechselbeziehung der physiologischen Reizintensitäten.

Die Aenderungen der Speichelsekretion bei gekreuzter Wechselwirkung von Nahrungs- und Abwehrreaktionen sind viel komplizierterer Art.

Unabhängig von der Art der sich gegenseitig beeinflussenden Reaktionen folgt ihr motorischer Anteil stets dem Prinzip der hemmenden Wechselbeziehung der relativen Reizstärken.

НОВЫЕ МАТЕРИАЛЫ К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ТОРМОЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНОЙ СЕКРЕЦИИ АДРЕНАЛИНОМ И ПРЕПАРАТАМИ ЗАДНЕЙ ДОЛИ МОЗГОВОГО ПРИДАТКА

С. М. Дионесов

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

Поступила в редакцию 21.IX.1937 г.

Влияние препаратов инкреторных желез на деятельность пищеварительных органов изучалось в течение последних десятилетий рядом исследователей [Ivy (1)].

В частности, большое внимание было уделено как физиологами, так и клиницистами, вопросу о влиянии препаратов задней доли мозгового придатка и адреналина на желудочную секрецию.

Наличие в литературе противоречивых указаний заставило нас несколько лет назад приступить к изучению этого вопроса с помощью классической, разработанной в школе И. П. Павлова методики хронического эксперимента на собаках. Нам удалось показать, что препараты задней доли мозгового придатка и адреналин тормозят желудочную секрецию, вызванную как рефлекторным, так и гуморальным путями (2, 3, 4).

В целях анализа механизма тормозящего влияния гипофизарных препаратов мы применили раздельно гормоны гипофиза — вазопрессин (Pitressin, Tonephin) и окситоцин (Pitocin, Orasthin) — и показали, что тормозящее действие препаратов гипофиза принадлежит сосудосуживающему гормону (вазопрессину), в то время как гормон, вызывающий сокращение маточной мускулатуры (окситоцин), оказывает лишь незначительное тормозящее влияние и то, вероятно, вследствие небольшой примеси к нему сосудосуживающего гормона (5). Мы склонны считать, что торможение секреции при введении препаратов гипофиза обусловлено в основном уменьшением кровоснабжения железистого аппарата.

Что же касается механизма тормозящего влияния адреналина, то совпадение тормозных эффектов при введении адреналина и гипофизарных препаратов и ряд литературных косвенных указаний [например, Edmunds (6)] привели нас к предположению, что механизм тормозящего влияния адреналина подобен гипофизарному. Это предположение нуждалось, однако, в дальнейшей проверке. С этой целью и было предпринято настоящее исследование на собаке с изолированным по Heidenhain-Павлову желудочком («Старт»).

Опыты ставились по утрам, причем в качестве возбудителя секреции применялся черный хлеб (100,0), смоченный водой (25,0) и скормливаемый мелкими кусочками в течение 2 минут.

Мы отмечали латентный период, количество и в некоторых опытах общую кислотность сока (титрованием $n/10$ NaOH)¹. Наблюдение велось в течение 2—3 часов после пищевого раздражения, даче которого предшествовал «контрольный период».

После установления размеров сокоотделения при даче хлеба («норма») мы в ряде опытов вводили собаке под кожу адреналин или питуитрин («Р»)² (Московской фабрики эндокринных препаратов) и через некоторое время давали пищевой раздражитель.

¹ Изменения кислотности не представляли для нас особого интереса, так как протекали в том же направлении, что и количество сока, поэтому эти данные мы здесь не приводим.

² В некоторых опытах применялся Pitressin фирмы Parke Davis & Co.

В этих опытах были получены результаты, подтверждающие наши прежние наблюдения (2—4). В части опытов введению адrenalина и питуитрина предшествовала подкожная инъекция эрготамина (Ergotamin-tartrate фирмы Sandoz). Как установлено рядом исследователей [Dale (7, 8, 9); Sollmann и Brown (10); Свечников (11)], некоторые алкалоиды спорыньи, в частности Ergotamin, вызывают извращение положительных адrenalиновых эффектов; введение адrenalина после эрготамина приводит не к возбуждению, а к расслаблению гладкой мускулатуры сосудов, вследствие чего кровяное давление падает; тормозные эффекты адrenalина эрготамином не «снимаются». Мы применяли эрготамин, полагая, что он позволит нам пойти далее по пути анализа тормозящего влияния исследуемых препаратов на секрецию.

Прежде чем приступить к этой серии опытов, мы исследовали действие одного эрготамина на желудочную секрецию.

Литературные указания по этому вопросу единичны. Kaufmann и Kalk (12) вводили людям в вену 0,5 мг эрготамина и нашли, что он действует на двигательную и секреторную деятельность желудочно-кишечного тракта как симпатический агент; в частности, кислотность желудочного сока уменьшалась.

Sthankes (13) на собаках подтвердил данные предыдущих авторов, но только при применении больших доз; при подкожном введении меньших доз (0,5 мг) он наблюдал повышение кислотности.

Coelho и Oliveira (14) в опытах на людях нашли при подкожном введении эрготамина (0,5 мг) в 70% случаев повышение, а в 30% — понижение кислотности желудочного сока. В другой работе те же авторы (16) нашли, что при введении 0,5 мг эрготамина кислотность повышается, а при введении 1 мг понижается. По мнению авторов, эрготамин в малых дозах парализует, а в больших — возбуждает симпатическую нервную систему.

В наших опытах (табл. 1) большие дозы эрготамина (0,3—0,5 мг) вызывали торможение желудочной секреции, в то время как меньшие (0,1—0,15 мг) слегка увеличивали ее.

В дальнейших своих опытах мы остановились на дозе эрготамина в 0,15 мг, как вызывающей лишь незначительное увеличение секреции. Мы вводили эрготамин перед инъекцией адrenalина. Полученные данные приведены в табл. 2.

Как свидетельствуют данные, приведенные в табл. 2, эрготамин не «снимает» тормозного влияния адrenalина, если доза последнего была достаточной для того, чтобы затормозить желудочное сокоотделение.

Эти опыты наталкивают нас на мысль, что наше предположение о сосудистой природе адrenalинового торможения секреции, повидимому, неверно. Так как эрготамин не «снимает» тормозных эффектов адrenalина, а торможение желудочной секреции адrenalином осуществляется и на денервированном желудочке (4), следует, повидимому, считать действие адrenalина на секрецию результатом непосредственного тормозного влияния на железистый орган.

В связи с этим представляло значительный интерес проверить, как влияет эрготамин на тормозное влияние гипофизарных препаратов на секрецию желудка.

Относительно взаимодействия препаратов спорыньи и гипофиза нам известны лишь старые данные Dale (8), согласно которым экстракт задней доли гипофиза продолжает производить повышение кровяного давления на фоне действия препаратов спорыньи, в то время как адrenalиновые сосудистые эффекты «снимаются» и извращаются.

Таким образом, если исходить из указаний Dale, мы, вводя питуитрин на фоне действия эрготамина, не должны были ожидать извращения тормозного влияния питуитрина. Однако проведенные опыты (табл. 3) показали, что тормозное влияние гипофизарных препаратов при введении их вслед за эрготамином сильно уменьшается, а при небольших дозах питуитрина вовсе исчезает.

Таблица 1

Дата опыта	Какой опыт (контр. или с инъекцией эрготамина — Е)	Доза эрготамина в мг	За сколько минут до кормления введен эрготамин	Латентный период секреции	Количество сока в см³								Примечание
					1 час			2-й час	3-й час	3 часа	4-й час		
					первые 30 минут	вторые 30 минут	весь час						
21.XII. 1936 г.	Контр.	—	—	8 мин. 30 сек.	1,9	1,9	3,8	2,0	0,8	6,6	—	После введения эрготамина беспокоен. В течение 1-го часа часто отряхивается	
22.XII	Е	0,2	33	9 » 0 »	1,8	2,4	4,2	2,8	1,2	8,2	0,8		
25.XII	Контр.	—	—	7 » 0 »	2,1	1,7	3,8	1,7	1,0	6,5	0,5	Через 8 минут после введения эрготамина начал отряхиваться	
27.XII	Е	0,3	31	7 » 30 »	1,3	0,8	2,1	1,6	1,0	4,7	—		
30.XII	»	0,15	31	6 » 30 »	2,0	2,2	4,2	2,4	1,1	7,7	—	Через 6 минут отряхивается. Выделилось несколько капель мочи; пытается слизнуть их; после опыта жадно пил воду	
3.I. 1937 г.	Контр.	—	—	6 » 30 »	1,8	1,3	3,1	1,8	0,7	5,6	—		
4.I	Е	0,15	30	7 » 0 »	1,9	1,9	3,8	2,6	2,7	9,1	1,0	Через 12 минут начал отряхиваться	
7.I	Е	0,15	32	6 » 30 »	1,6	1,8	3,4	1,8	1,1	6,3	—		
9.I	Контр.	—	—	8 » 0 »	1,8	1,2	3,0	1,8	0,9	5,7	—		
28.I	»	—	—	7 » 30 »	1,8	1,5	3,3	2,0	1,0	6,3	—		
31.I	Е	0,15	32	7 » 30 »	1,4	1,7	3,1	1,8	0,8	5,7	—		
2.II	Контр.	—	—	6 » 30 »	1,7	1,6	3,3	2,0	0,9	6,2	—		
14.II	»	—	—	8 » 30 »	2,0	1,6	3,6	1,7	0,8	6,1	—		
15.II	Е	0,55	43	7 » 0 »	1,0	0,7	1,7	1,7	1,0	4,4	—		

Если бы удалось показать, что в известных условиях эрготамин, являющийся симпатиколитическим веществом, способен уменьшить или «снять» сосудосуживающее действие гипотизарных препаратов, мы сочли бы результаты наших опытов новым доказательством: 1) сосудосуживающей природы гипотизарного торможения секреции и 2) осуществления гипотизарного влияния на сосуды через элементы симпатической нервной системы.

Во всяком случае наши опыты свидетельствуют о том, что механизм гипотизарного и адреналинового торможения секреции различен. Если гипотизарное торможение можно представить себе вторичным, являющимся результатом сужения сосудов и уменьшения кровоснабжения железистого органа (5), то адреналиновое торможение является, по-видимому, первичным в результате непосредственного действия адреналина на железистый орган. Однако высказываемое предположение

Таблица 2

Дата опыта	Какой опыт [контр. или с инъекцией эрготамина (Е) и адренали- на (А)]	Доза эрготамина в мг	Доза адреналина в мг	За сколько минут до пищевого раздражения введен		Латентный период секреции	Количество желудочного сока в см ³					Примечание
							1 час				3-й час	3 часа
							первые 30 минут	вторые 30 минут	весь час	2-й час		
3.XII.1936 г.	Контр.	—	—	—	—	8 мин. 0 сек.	2,4	1,4	3,8	1,5	0,6	5,9
	А	—	0,2	30	38	8 » 30 »	1,4	0,8	2,2	1,4	0,5	4,1
	А	—	0,35	—	—	12 » 0 »	0,8	1,5	2,3	0,9	0,7	3,9
	Контр.	—	—	—	—	7 » 0 »	1,8	1,7	3,5	1,8	0,5	5,8
	А	—	0,3	51	—	9 » 0 »	1,1	1,2	2,3	1,6	0,6	4,5
3.1.1937 г.	Е + А	0,8	0,3	55	78	9 » 0 »	0,8	0,3	1,1	0,6	0,9	2,6
	Контр.	—	—	—	—	6 » 30 »	1,9	1,9	3,8	2,0	0,8	6,6
	Е + А	0,3	0,3	33	—	12 » 0 »	0,5	0,8	1,3	2,0	1,0	4,3
	Е + А	0,15	0,2	20	46	6 » 0 »	1,0	0,5	2,5	1,7	0,9	5,1
	Контр.	—	—	—	—	6 » 30 »	1,8	1,3	3,1	1,8	0,7	5,6
20.1	»	—	—	—	—	8 » 0 »	1,8	1,2	3,0	1,8	0,9	5,7
	Е + А	0,15	0,16	40	92	6 » 0 »	1,4	1,4	2,8	1,8	1,2	5,8
	Е + А	0,15	0,3	33	58	7 » 0 »	1,7	0,9	2,6	1,1	0,5	4,2
	—	—	—	—	—	7 » 30 »	1,7	1,3	3,0	1,5	1,1	5,6
	Е + А	0,15	0,45	30	61	13 » 0 »	0,6	0,8	1,4	1,1	0,5	3,0
25.1	Контр.	—	—	—	—	6 » 30 »	1,9	1,5	3,4	1,9	0,9	6,2
	Е + А	0,15	0,35	31	63	7 » 30 »	1,2	0,8	2,0	0,6	0,5	3,1
	Контр.	—	—	—	—	7 » 30 »	1,5	1,4	2,9	1,8	0,8	5,5
	Е + А	0,1	0,45	34	66	10 » 0 »	1,0	0,9	1,9	0,8	0,5	3,2
	Е + А	0,15	0,08	27	58	9 » 0 »	1,5	1,8	3,3	1,4	—	—
15.V	А	—	0,08	29	—	7 » 30 »	1,4	2,0	3,4	1,4	—	—
	Контр.	—	—	—	—	9 » 30 »	1,6	1,6	3,2	1,4	—	—
	Е + А	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Контр.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Контр.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Слюнотечение, срыгивание. Отделение мочи по каплям (токсич. доза эрготамина)

Через 15 минут начал отряхиваться; длительно облизывается

Вскоре после кормления начинают выделяться единичные капли мочи; пытаются слизнуть их

То же

Через 17 минут после инъекции эрготамина начал отряхиваться

нуждается в подтверждении специальными опытами относительно фармакологического взаимодействия изучаемых веществ. К этому исследованию уже приступлено.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Ivy A. C., *Physiol. Rev.*, 10, № 2, 282, 1930. — 2. Дионесов С. М., *Русск. физиол. журн.*, 14, № 1, 26, 1931. — 3. Дионесов С. М., *О гормонн. регуляции деят. пищеварит. желез*, Дисс., 1934 (рукопись). — 4. Дионесов С. М., *Физиол. журн. СССР*, 20, № 4, 636, 1936. — 5. Дионесов С. М., *Физиол. журн. СССР*, 20, № 3, 405, 1936. — 6. Edmunds C. W., *J. Pharm. a. exp. Therap.*, 1, 135 a. 571, 1909 — 1910. — 7. Dale H. H., *Proceed. of the Physiol. Soc.*, May 20, 1905; *J. Physiol.*, 32, 1905. — 8. Dale H. H., *J. Physiol.*, 34, № 3, 163, 1906. — 9. Dale H. H., *J. Physiol.*, 46, № 3, 291, 1913. — 10. Sollmann A. Brown., *цит. по № 8*. — 11. Свечников В. А., *Дисс. (В.М. А.)*, 1913. — 12. Kaufmann u. Kalk, *цит. по № 14*. — 13. Sthanckes, *цит. по № 14*. — 14. Coelho E. et Oliveira J. C., *C. r. Soc. biol.*, 98, 18, 1608, 1928; 99, № 26, 938, 1928.

NEW DATA ON THE MECHANISM OF THE INHIBITION OF GASTRIC SECRETION BY ADRENALINE AND PREPARATIONS OF THE POSTERIOR LOBE OF HYPOPHYSIS

S. M. Dionessov

Dept. of. Special and Evolutionary Physiology (Head —
Prof. L. A. Orbeli, Member of the Academy of Sciences) of the Leningrad Branch
of VIEM

The effect of ergotamine tartrate (Sandoz) on gastric secretion has been studied in a dog with Pawlow pouch. A certain increase of secretory activity, though still within normal limits was shown to result through the application of 0.1—0.15 mg of the drug.

When adrenaline is administered after ergotamine, the inhibitory effect of the former on gastric secretion is completely retained, while posterior hypophyseal preparations (Pituitrin, Pitruissin), when given after ergotamine, are almost or totally deprived of their inhibitory action.

In the author's opinion these experiments give evidence that the mechanisms of hypophyseal and suprarenal inhibition are different. Hypophyseal inhibition may be considered as a secondary phenomenon, due to vasoconstriction and diminished blood supply to the secretory organ. As opposed to this, the adrenaline effect is evidently a primary one, resulting from the direct action of adrenaline on the glandular organ.

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ В ЖЕЛУДКЕ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА

А. И. Венчиков и Е. Ф. Боговарова

Из кафедры физиологии Туркменского государственного медицинского института, Ашхабад (зав. кафедрой — проф. А. И. Венчиков)

Поступила в редакцию 25.VII.1936 г.

Изучение электрических явлений в пищеварительных органах, в частности, в желудке теплокровных, не может быть отнесено к категории тех исследований, где существовало бы единогласное мнение в отношении затрагиваемого явления. Отсутствие достаточной ясности в указанном вопросе вызывает у ряда авторов стремление рассматривать электрические явления в желудке как токи мышечного происхождения (Tschermack, Alvarez и его сотрудники, Heyde, Veit, Sarre), другие же (в меньшем числе) уделяют свое внимание специально слизистой оболочке и ей приписывают наблюдаемые явления (В. Ю. Чаговец, Waller), наконец, некоторые (Bohlen, Mond, Swyngedauw), хотя и рассматривают электрические явления в желудке в известной связи с его слизистой, все же с достаточной определенностью не высказываются об их происхождении.

Вследствие этого решение данного вопроса требует дальнейшего исследования путем постановки специальных экспериментов.

Специфическим элементом слизистой желудка, заставляющим думать, что его деятельное состояние вызывает соответствующие электрические явления, служит железистый аппарат. По этой причине интересующий нас вопрос должен решаться в первую очередь путем наблюдения электрических явлений в слизистой желудка при деятельности его секреторного аппарата. Но в тех случаях, когда ставится подобная цель, одним из первых моментов, требующих своего разрешения, является необходимость выяснения значения соответствующих секреторных нервов на исследуемые явления.

Стремление решить задачу в этом направлении побудило нас приступить к экспериментам с влиянием раздражения секреторных волокон блуждающего нерва на электрические явления в желудке.

Изучением влияния раздражения п. vagi на электрические явления в желудке занимались Bohlen (1894), Waller (1904), Sarre (1930). Для нас известный интерес представляют исследования Bohlen и главным образом Waller.

Bohlen (1), проводивший свои наблюдения на теплокровных животных в условиях острого опыта, показал, что при раздражении блуждающего нерва после часто отмечаемого кратковременного усиления наблюдается падение силы входящего тока, который может дойти не только до нуля, но иногда принять и обратное направление. По объяснению Bohlen, это явление зависит от анемии слизистой желудка, вызванной остановкой кровообращения вследствие раздражения блуждающего нерва. Указаний на возможность связи между наблюдаемыми электромоторными явлениями и секреторной реакцией Bohlen не делает. Последнее понятно, так как в те годы (1894), когда занимался этим вопросом Bohlen, секреторное значение п. vagi не было еще достаточно всеми признано.

Лишь эксперименты Waller (2) ставили своей задачей исследовать при раздражении блуждающего нерва электромоторные явления слизистой желудка как секреторную реакцию. Свои эксперименты Waller провел на 6 декапитированных кошках спустя 30—40 минут после смерти. По данным Waller, в ответ на раздражение блу-

ждающего нерва в желудке наблюдается электромоторная реакция, которая обнаруживалась в его опытах при помощи капиллярного электрометра, причем направление тока вначале было от слизистой оболочки к серозной, затем обратное.

Но эксперименты Waller, проведенные в условиях острого опыта на кошках, не могут рассматриваться как бесспорные, так как из данных школы И. П. Павлова известно, что для наблюдения секреторных явлений в желудке острые опыты должны проводиться лишь при наблюдении целого ряда довольно сложных условий (см. эксперименты сотрудника Павлова Ушакова)¹.

В силу этого для исследования секреторных явлений в желудке при раздражении блуждающего нерва наиболее правильным путем необходимо считать эксперименты, проводимые на животных, подготовленных к хроническим опытам по методу И. П. Павлова.

Мысль исследовать электрические явления в желудке собаки в условиях хронического опыта была впервые использована еще в 1926 г. В. Ю. Чаговцем (4), который тогда произвел ряд наблюдений электрических явлений в желудке в опытах «мнимого кормления» по И. П. Павлову. Полученные им при этом экспериментальные данные показали, что

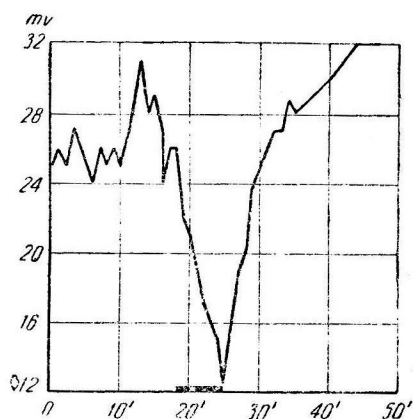


Рис. 1

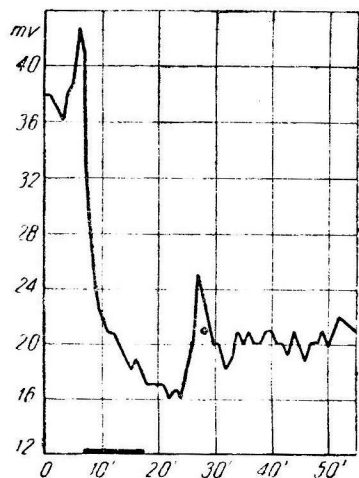


Рис. 2

при кормлении собаки наблюдается характерное падение электродвижущей силы (э. д. с.) входящего тока. Наблюдаемые явления В. Ю. Чаговца (5, 6) рассматривает с точки зрения выдвинутой им диффузионной теории, согласно которой биоэлектрические явления слизистой желудка есть результат определенных диффузионных процессов.

Наши исследования электрических явлений в желудке при секреции, возбуждаемой раздражением блуждающего нерва, были произведены на 8 собаках с хроническими фистулами желудка по И. П. Павлову. Спустя некоторое время после операции (около 1 месяца) наложения желудочной фистулы этим собакам производилась на шее перерезка блуждающего нерва, обычно левого. Периферический конец блуждающего нерва отпрепаровывался и, взятый на нитку, оставлялся в ране под кожей до дня производства опыта. Эксперимент с раздражением блуждающего нерва производился преимущественно через 3—4 дня после операции. За 1—2 часа до опыта периферический конец блуждающего нерва осторожно вынимался из раны и оставлялся в таком положении до момента раздражения. Его раздражение производилось в течение 5—10 минут отдельными индукционными ударами при частоте 1 удар в 1 секунду. Желудочный сок, выделявшийся за весь промежуток времени раздражения, собирался и исследовался на кислотность.

Одновременно с раздражением блуждающего нерва производилась методом компенсации протокольная регистрация изменений разницы потенциала при отведении электрических токов от желудка. Для последней цели один неполяризуемый электрод типа Дюбуа-Реймона вводился через канюлю в желудок и там имел контакт с его слизистой, другой — индифферентный — прикреплялся к спине собаки при помощи

¹ В. Г. Ушаков, Диссертация, СПб, 1896.

глиняной лепешки. Наблюдение за изменением разницы потенциала производилось при помощи зеркального гальванометра.

Необходимо отметить, что при измерении разницы потенциала в желудке все время наблюдается в небольших пределах колебание потенциала, дающее при фотографической регистрации ряд типичных волн, по нашему мнению, связанных с ритмической деятельностью железистого аппарата желудка.

Полученные нами экспериментальные данные приведены в виде наиболее типичных протоколов и кривых.

Протокол № 17

15.II.1936 г. Раздражение левого шейного вагуса на 2-й день после его перерезки. Собака Барбос, вес 7,8 кг. Зеркальный гальванометр ИПФ № 6 756-V, $R_{вн} = 591$, $R_{кр} = 710$. Демпфер 200 Ω , сопротивление в цепи 15 000 Ω .

	Время		э. д. с. в mV
Промывание желудка 1 л теплой воды	9 час.	15 мин.	—
Введение в желудок электрода	9 »	40 »	—
Направление тока входящее	— »	— »	—
Начало протокольной регистрации	11 »	12 »	25
» раздражения	11 »	30 »	26
» изменения разницы потенциала в сторону ослабления входящего тока через 15 секунд после раздражения	— »	— »	—
Конец раздражения	11 »	37 »	13
Выпущено из желудка 3,8 см ³ содержимого: общая кислотность—62, свободная 52	11 »	40 »	19
Окончание опыта	12 »	— »	32

Результаты опыта приведены на кривой рис. 1.

Протокол № 11

10.II.1936 г. Раздражение левого шейного вагуса на 3-й день после его перерезки. Собака Волчок, вес 8,1 кг. Зеркальный гальванометр ИПФ № 6 756-V, $R_{вн} = 591$, $R_{кр} = 710$. Демпфер 200 Ω , сопротивление в цепи 15 000 Ω .

	Время		э. д. с. в mV
Промывание желудка 1 л теплой воды	9 час.	45 мин.	—
Введение в желудок электрода	10 »	20 »	—
Направление тока входящее	— »	— »	—
Начало протокольной регистрации	12 »	02 »	38
» раздражения	12 »	09 »	41
» изменения разницы потенциала в сторону ослабления входящего тока через 18 секунд после раздражения	— »	— »	—
Конец раздражения	12 »	20 »	17
Выпущено из желудка 4 см ³ содержимого со слюзы: общая кислотность—33, свободная—26	12 »	26 »	16
Окончание опыта	12 »	59 »	21

Результаты опыта приведены на кривой рис. 2.

Протокол № 23

11.IV.1936 г. Раздражение левого шейного вагуса на 2-й день после его перерезки. Собака Черный, вес 9 кг. Зеркальный гальванометр ИПФ № 6 756-V, $R_{вн} = 591$, $R_{кр} = 710$. Демпфер 200 Ω , сопротивление в цепи 15 000 Ω .

	Время		э. д. с. в mV
Промывание желудка 1 л теплой воды	9 час.	30 мин.	—
Введение в желудок электрода	10 »	45 »	—
Направление тока входящее	— »	— »	—
Начало протокольной регистрации	12 »	14 »	25
» раздражения	12 »	28 »	25
» изменения разницы потенциала в сторону ослабления входящего тока через 15 секунд после раздражения	— »	— »	—
Конец раздражения	12 »	33 »	16
Выпущено из желудка 3,1 см ³ содержимого: общая кислотность—92, свободная—57	12 »	35 »	20

	Время	э. д. с. в mV
Введение под кожу сернокислотного атропина 0,01 г	12 час. 39 мин.	21
Начало вторичного раздражения того же вагуса	1 » 07 »	33
Конец раздражения	1 » 13 »	31
Трубка желудочной канюли открыта; из желудка ничего не выделилось	1 » 16 »	31
Окончание опыта	1 » 27 »	33

Результаты опыта графически приведены на кривой рис. 3.

На кривой рис. 1 видно, что при раздражении периферического конца блуждающего нерва происходит ослабление силы входящего тока желудка, который довольно быстро возвращается к исходному уровню после прекращения раздражения. Таков обычный тип кривой. В некоторых случаях (у нас в 5 из 25) возвращение к исходному уровню не происходит в полной мере и э. д. с. остается на низких цифрах в пределах времени опыта (кривая рис. 2).

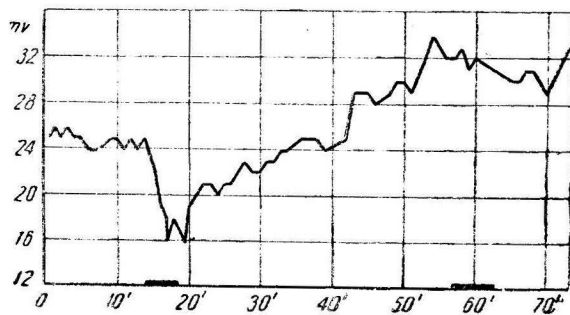


Рис. 3

После прекращения раздражения из желудка через специальную трубку в пробке канюли выпускался желудочный сок.

Для большей убедительности в том, что наблюдаемые явления падения разницы потенциала желудка находятся в зависимости от раздражения секреторных волокон блуждающего нерва, мы проделали еще опыты

с атропинизацией подопытных собак. Предварительно убедившись, что при раздражении периферического конца блуждающего нерва происходит обычное падение разницы потенциала, и собрав за соответствующий промежуток времени желудочный сок, мы в дальнейшем вводили животному атропин. В этих случаях нам приходилось наблюдать, что через известный промежуток времени раздражение того же нерва в тех же условиях не дает ни характерного падения разницы потенциала, ни соответствующего отделения желудочного сока (кривая рис. 3).

Помимо этого, нами измерялось также время от начала раздражения блуждающего нерва до начала изменения разницы потенциала. В среднем его необходимо считать равным 15—20 секундам. Если считать, что это изменение разницы потенциала зависит от секреторной работы желез, то указанное время есть основание рассматривать как латентный период деятельности желудочных желез.

Если мы обратимся к экспериментам школы И. П. Павлова, то увидим, что латентный период деятельности желудочных желез измеряется по этим данным минутами (в среднем около 5 минут). Наши электрогастрографические исследования позволяют думать, что истинный латентный период деятельности желудочных желез должен быть значительно короче при условии, если считать время от начала раздражения нерва до начала изменения разницы потенциала за период, необходимый для перехода желудочных желез из покоя в деятельное состояние. Такая разница в цифрах латентного периода, получающаяся в случаях определения ее электрогастрографическим методом и методом школы И. П. Павлова, по нашему мнению, находит себе объяснение в том, что И. П. Павлов за латентный период считал время от начала раздражения секреторных нервов желудка до момента появления первой капли желудочного сока из

фистулы. На процесс стекания сока по стенке желудка требуется некоторое время, что, конечно, удлиняет весь период.

Наши исследования позволяют прийти к следующим выводам:

1. Раздражение левого шейного блуждающего нерва собаки на 2—4-й день после его перерезки вызывает в желудке типичное ослабление силы входящего тока. После прекращения раздражения разница потенциалов возвращается обычно (в 80% случаев) к исходной величине.

2. Наблюдаемые в наших случаях изменения разницы потенциалов в желудке необходимо рассматривать как результат секреторных явлений в ответ на раздражение блуждающего нерва, доказательством чему служит параллельное получение желудочного сока.

3. Характерные изменения разницы потенциалов при раздражении блуждающего нерва после предварительной атропинизации подопытных собак не наступают.

4. Время от начала раздражения блуждающего нерва до начала изменения разницы потенциалов равняется в среднем 15—20 секундам.

ЛИТЕРАТУРА

1. B o h l e n, F. Über die electromotorischen Wirkungen der Magenschleimhaut, Arch. f. die ges. Phys. des Menschen u. der Thiere, 57, 1894. — 2. Waller A. D., L'indication électrique de l'action du nerf pneumogastrique sur l'estomac. Archives des Sciences Biologique à St. Petersburg, XI, 1904. — 3. Sarre U., Untersuchungen über die Schwankungen des Eigenpotentials der Magenschleimhaut am Warmblüter, Z. Biol., 91, 37—52, 1930. — 4. Бабкин Б. П., Внешняя секреция пищеварительных желез, Москва, 1927. — 5. Чаговец В. Ю., Очерки электрических явлений в живых тканях, I, глава IX, СПб, 1903. — 6. Чаговец В. Ю., Электрические токи слизистой оболочки желудка, как показатель функциональной его деятельности, Укр. мед. вестник, № 9—10, 1928.

ELECTRICAL PHENOMENA IN THE STOMACH RESULTING FROM STIMULATION OF THE VAGUS

A. I. Venchikov and E. F. Bogovarova

Chair of Physiology (Head—Prof. A. I. Venchikov) of the
Turkmenian State Medical Institute, Ashkhabad

In the author's opinion, the origin of the electrical phenomena occurring in the stomach is far from being duly elucidated. In order to prove that the electrical phenomena excited in the stomach by stimulation of the vagus nerve should be considered as glandular currents, the authors performed experiments on 8 dogs with chronic Pavlov pouches. One non-polarizable electrode of the Du Bois-Reymond type was inserted into the stomach through a cannula, the second, indifferent electrode was fastened to the back of the animal by means of a cake of clay. The potential difference was measured by the compensation method with the use of a mirror galvanometer with rotating coil. Records of the gastric potential were taken and the secreted gastric juice collected simultaneously with stimulation of the vagal secretory fibres. The following results were obtained. In dogs stimulation of the left cervical vagus, applied 2—4 days after transsection of the nerve, calls forth a characteristic weakening of the gastric current, returning to the original value as soon as stimulation comes to an end. These changes in potential should be interpreted as the result of secretory phenomena in response to vagus stimulation, as the simultaneous production of gastric juice serves to prove. After preliminary atropinization the characteristic changes in potential fail to be obtained through stimulation of the vagus nerve. The time interval elapsing between the beginning of vagus stimulation and the outset of the potential change averages 15 to 20 seconds.

ПЕПТОННЫЙ ШОК У СОБАК С НАРУШЕННЫМИ ФУНКЦИЯМИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Т. И. Батуренко

Из кафедры фармакологии Днепропетровского
медицинского института (зав. кафедрой — проф.
Ю. А. Петровский)

Поступила в редакцию 10.VI.1937 г.

Наша первая работа по вопросу о механизме пептонного шока была посвящена изучению роли различных сосудистых областей при пептонном шоке у собак. При этом мы пользовались методом поочередного выключения различных сосудистых областей (конечностей, брюшной полости) путем перевязки соответствующих артерий и вен. В результате выяснилось:

- 1) главным депо, куда переходит кровь при шоке, являются, повидимому, сосуды брюшной полости в целом (а не только печени и селезенки);
- 2) сосуды почек не играют большой роли;
- 3) сосуды периферии также являются местом, где кровь может находиться в депонированном состоянии.

В данной работе мы поставили себе задачей выяснить вопрос о влиянии вегетативной нервной системы на течение пептонного шока, причем в первую очередь было исследовано влияние следующих факторов:

- 1) влияние на шок перерезки симпатических и блуждающих нервов;
- 2) влияние возбуждения или паралича периферических окончаний вегетативной нервной системы на течение шока;
- 3) влияние на явления шока усиления тонуса одного из отделов вегетативной нервной системы посредством введения ионов кальция и калия.

Методика опытов

Пользуясь опытом предыдущей работы, мы отнеслись очень тщательно к выбору животных, предварительной анестезии и дозировке пептона, при помощи которого вызывался шок. Оказалось, что пол, вес, возраст и другие моменты играют здесь большую роль.

Операция производилась под смешанным морфинно-эфирным наркозом. Эфир имеет то преимущество перед хлороформом, что не уменьшает количества циркулирующей крови (Franken и Schurmayer, Klotz и Ewig). Кроме того, мы принимали в соображение температуру среды и тщательно следили за дыханием. Пептоном пользовались одним и тем же (пептон Witte) и применяли средние дозы: 0,1 г на 1 кг веса.

Пептон вводился внутривенно в течение 3—5 секунд (быстрота введения имеет существенное значение). Кровяное давление в сонной и бедренной артериях регистрировалось, как обычно, на кимографе при помощи ртутного людвиговского манометра. Тщательно учитывали время падения кровяного давления, продолжительность депрессии и быстроту восстановления.

Для того чтобы иметь возможность сравнения, мы предварительно проделали ряд опытов с одним введением пептона и убедились, что у одной и той же собаки те же количества пептона, введенные с недельным или 10-дневным перерывом, воспроизводят шок почти с фотографической точностью. В этом направлении нами было проделано 10 контрольных опытов, которые являлись критерием для последующих сравнений.

В 9 из приведенных 10 опытов кровяное давление после введения пептона падало от 55 до 67%; депрессия длилась от 4 до 6 минут.

А. ВЛИЯНИЕ ПЕРЕРЕЗКИ НЕРВНЫХ СТЕЛОВ НА ТЕЧЕНИЕ ШОКА

1. Двусторонняя перерезка общего ствола *vagosympathici* на шее

Сосудисто-нервный пучок на шее изолировался, вытягивался в рану, на лигатуру брались отдельно нервный ствол и сонная артерия. Изменялось кровяное давление в сонной артерии. Перерезка одного ствола *vagosympathici* не вызывала никакого эффекта; перерезка второго сказывалась в повышении кровяного давления и затруднении дыхания. Когда давление устанавливалось на определенном уровне, а это наступало через 5—10 минут, вводился пептон.

Опытов было произведено 9. Полученные результаты видны из сводной табл. 1. Перерезка обоих нервных стволов *vagosympathici* не отражалась заметно на течении пептонного шока. Кровяное давление в 9 из 10 произведенных опытов падало минимум на 43% (№ 7), максимум на 66% (№ 1). Депрессия длилась от 4 (№ 2 и 6) до 8 минут (№ 3 и 5).

Операцию животные переносили плохо и обычно гибли на 5-й день. В 2 случаях удалось сохранить жизнь собакам на более продолжительный срок: первая прожила 14, вторая 17 дней. Гистологическое исследование периферических концов в обоих случаях обнаружило картину полного дегенеративного перерождения нервов.

2. Перерезка блуждающих нервов на шее

Техника перерезки блуждающего нерва довольно проста. Общая оболочка взятого на лигатуру нервного ствола разрезалась и отдельно брались на лигатуру блуждающий и симпатический нервы. Трудно говорить здесь об абсолютной изоляции, тем более, что в последнее время обнаружены симпатические элементы в стволе блуждающего нерва. Перерезка блуждающего нерва до слияния его с симпатическим усложнила бы нашу задачу, так как при этом наносится значительная травма.

Односторонняя перерезка эффекта не давала. Двусторонняя сказывалась повышением кровяного давления, тахикардией и затруднением дыхания. Мы сделали 6 опытов. Результаты их сведены в табл. 2. Как видно из таблицы, интенсивность шока изменилась мало, а продолжительность депрессии при перерезке вагусов увеличилась. Объяснить это можно или резким изменением дыхания и кровообращения, или негативным действием самой перерезки. Для выяснения этого вопроса мы подвергли животных действию пептона на 2-й день после перерезки нервов. Несмотря на то, что функции кровообращения и дыхания не восстановились, шок протекал несколько легче. Пептон, введенный через 5 минут после перерезки, в 5 опытах вызвал падение кровяного давления от 56 до 75% (в 1—43%). Депрессия длилась от 7 до 20 минут. В 4 опытах, когда пептон вводился на другой день после перерезки, кровяное давление падало от 47 до 70%. Депрессия длилась от 7 до 13 минут.

В опытах с введением пептона тотчас после перерезки среднее падение давления 60%, средняя продолжительность депрессии 11 минут. В опытах с введением пептона на другой день после перерезки среднее падение давления 59%, средняя продолжительность депрессии 9 минут. Таким образом, перерезка блуждающих нервов на шее не препятствует возникновению шока. Интенсивность его по сравнению с контрольными опытами изменяется мало, а депрессия длится несколько дольше.

Таблица 1. Влияние перерезки общего нервного ствола на шее на течение лептонного шока

№ и вес собаки в кг Время определения кровяного давления	Кровяное давление в мм ртутного столба								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8		10	11	9	9	8	9	6,5	7,2
Перед опытом	120	110	130	105	108	105	105	90	98
После перевязки общего нервного ствола	160	120	140	109	115	114	110	114	
На высоте шока	40	50	60	45	45	60	52	42	40
	(66%)	(54%)	(54%)	(56%)	(60%)	(43%)	(50%)	(53%)	(58%)
Продолжительность депрессии в минутах		4	8	7	8	4	5	7	8
Симптом Ашнера	Положит. замедл.	Отрицат.	Положит.	Положит.	Положит.	Отрицат.	Изврщ.		

Таблица 2. Влияние перерезки блуждающих нервов на течение лептонного шока

Время определения кровяного давления	Кровяное давление в мм ртутного столба											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
№ и вес собаки в кг												
8		10	11	8	7	9	9	9,5	8			6,5
Перед опытом	120	80	100	80	105	100	75	85	96	75	60	70
После перерезки	130	86	105	88	112	108	108	25	38	30	Собака	30
На высоте шока	30	28	38	35	50	40	40	(70%)	(60%)	(60%)	погибла	(57%)
	(75%)	(65%)	(62%)	(43%)	(56%)	(60%)	(47%)					
Продолжительность депрессии в минутах		13	11	8	7	7	7	8	8	13		18
Симптом Ашнера	Полож.	Полож.	Полож.	Отриц.	Отриц.	Извращ.	Извращ.					

3. Перерезка симпатических нервных стволов на шее

Симпатические нервы отделялись от блуждающих, брались на лигатуру и перерезывались с двух сторон. Никаких видимых изменений со стороны кровяного давления не наблюдалось.

Так как ветви шейного симпатического нерва в основном иннервируют сосуды головы, то перерезка его не отражается ни на сердечной деятельности, ни на общем кровяном давлении, а потому, естественно, нельзя было ожидать какого-либо значительного эффекта от этой перерезки на течение пептонного шока.

Пептон вводился в яремную вену 5 минут спустя после перерезки. Результаты 5 произведенных опытов сведены в табл. 3.

Как видно из таблицы, кровяное давление падало от 54 (№ 5) до 68% (№ 3), депрессия длилась от 4 до 7 минут. Среднее падение давления на 60%, средняя продолжительность депрессии 5 мин. 12 сек.

Перерезка симпатических нервов на шее, следовательно, совершенно не влияла на проявление шока.

У 2 собак шок, вызванный пептоном через 15 дней после перерезки, ничем не отличался от шока, вызванного сразу после перерезки нервов. Кровяное давление падало на 60% и выравнивалось через 5—6 минут.

Гистологические исследования были произведены в обоих случаях и обнаружили полное дегенеративное перерождение обоих периферических концов.

Б) ШОК НА ФОНЕ ВЕГЕТАТИВНЫХ ЯДОВ

1. Введение атропина

Результаты опытов с перерезкой нервов показали, что нарушение нервной связи центра с периферией не изменяет типичного ответа сосудистой системы на введение пептона. Значение же периферии осталось невыясненным.

Мы пытались осветить этот вопрос путем анализа действия вегетативных ядов. Инъекция атропина, который очень быстро парализует парасимпатические окончания, могла бы противодействовать влиянию пептона, если предположить, что периферические нервные окончания играют большую роль в развитии шока.

Изучение литературы вопроса обнаружило противоречивые данные. Одни авторы предлагали применять атропин при шоке и видели при этом благоприятные результаты, другие (клиницисты и многие экспериментаторы) дают негативную оценку. Levy, Solal и Tzanek в своих экспериментах на морских свинках не обнаружили защитного действия атропина при анафилактическом шоке.

Теоретически мы допускали, что предварительное введение атропина окажет положительное влияние на течение шока, и были очень удивлены, когда эксперимент не подтвердил наших предположений. Почти во всех случаях собаки давали внезапное и значительное понижение кровяного давления, депрессия продолжалась долго, в 4 случаях сопровождалась дефекацией, выделением мочи и резкой одышкой. Мы много раз проверяли точность опытов, применяя один и тот же пептон у одних и тех же животных или животных с однотипным окулокардиальным рефлексом и всегда получали аналогичные результаты.

Атропин (Schehring) вводился внутривенно в дозах 0,2 мг на 1 кг веса.

Промежуток времени между введением атропина и пептона оставался постоянным — 5 минут. При удлинении промежутков времени между

введением атропина и пептона понижение кровяного давления после введения значительно уменьшилось. Данные опытов приведены в табл. 4 и убеждают в том, что небольшие дозы атропина, введенные непосредственно перед пептоном, ухудшают течение шока.

В 8 из 9 поставленных опытов кровяное давление падало от 60 (№ 2) до 94% (№ 6); депрессия в большинстве случаев длилась от 8 до 12 минут, в 2 опыта — 6, а в 1—25 минут. Цифры эти при сравнении с данными контрольных опытов указывают на значительное ухудшение течения шока. Большие же дозы атропина, введенные за 1 час и более до инъекции пептона, наоборот, отчетливо уменьшают интенсивность шока (рис. 1 и 2).

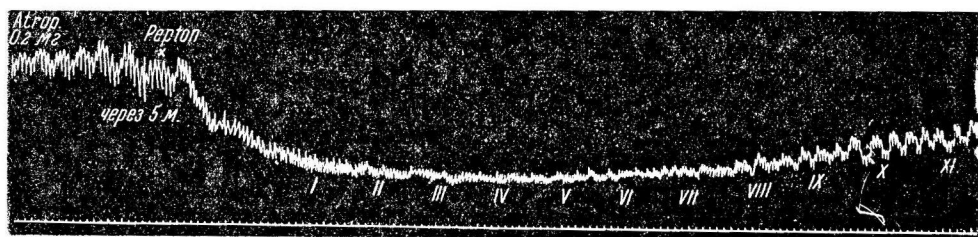


Рис. 1. Атропин введен за 5 мин. до инъекции пептона (опыт № 6, табл. 4)

В 4 опыта кровяное давление падало всего от 5 до 27%. Атропин, введенный за 15—30 минут, только несколько уменьшал падение кровяного давления, которое равнялось 50—55%, но не влиял на длительность шока; депрессия продолжалась 6 минут. В опытах с применением атропина за 5 минут до инъекции пептона среднее падение давления — 85%, средняя продолжительность депрессии — 10 мин. 40 сек. В опытах с применением атропина на 1 час и более до инъекции пептона среднее падение давления 18%, средняя продолжительность депрессии 3 мин.

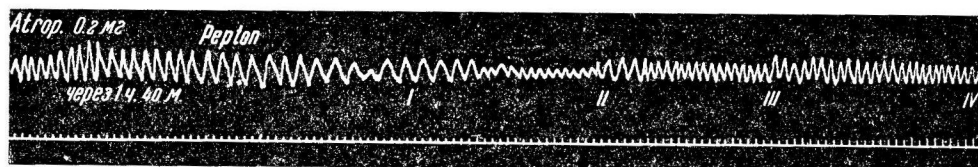


Рис. 2. Атропин введен за 1 час 40 мин. до инъекции пептона (опыт № 10, табл. 4)

15 сек. В опытах с применением атропина за 30 и 15 минут до инъекции пептона среднее падение давления 52%, средняя продолжительность депрессии 6 минут.

После того как нам удалось констатировать, что атропин, введенный за 1 час и более до введения пептона, значительно уменьшает интенсивность шока, мы начали применять вещества с противоположным фармакодинамическим действием, естественно, ожидая, что получим при этом резко выраженный шок. Такими типичными возбудителями парасимпатической системы на периферии являются пилокарпин, физостигмин, ареколин и ацетилхолин.

2. Введение пилокарпина

Пилокарпин (Merck) мы вводили внутривенно по 0,1 мг на 1 кг веса и через 5 минут инъецировали пептон. Мы произвели 7 опытов, данные которых сведены в табл. 5 (первые 7 опытов).

Таблица 3. Влияние перерезки симпатических нервов на течение лептотонного шока

Время определения кровяного давления	№ собаки и вес в кг	Кровяное давление в мм ртутного столба						
		1	2	3	4	5	6	7
		12	8	11	7	9	9 (15 дней спустя после пере- резки)	10 (15 дней спустя после пере- резки)
Перед опытом	90	100	105	90	110			
После перерезки нервов	91	100	104	90	110			85
На высоте шока	36 (60 ^{9/10})	35 (65 ^{9/10})	34 (68 ^{9/10})	40 (59 ^{9/10})	50 (54 ^{9/10})		1.5 45 (60 ^{9/10})	35 (60 ^{9/10})
Продолжительность депрессии в минутах	4	7	6	5	4		5	6
Симптом Ашнера	Положит.	Положит.	Положит.	Отрицат.	Отрицат.		Извращ.	Положит.

Таблица 4. Влияние атропина на течение петтонового шока

№ и вес собаки в кг Время определения кровяного давления		Кровяное давление в мм ртутного столба														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Перед опытом	130															
После введения атропина	115	130	80	100	115	100	90	95	100	95	125	120	110	115	100	
	105	150	110	120	125	115	93	102	110	105	135	130	120	122	110	
	(15%)	(35%)	(20%)	(20%)	(10%)	(20%)	(8%)	(10%)	(10%)	(10%)	(8%)	(8%)	(9%)	(7%)	(10%)	
Доза	1 мг	0,2 мг	0,2 мг	0,2 мг	0,2 мг	0,1 мг	0,1 мг	0,1 мг	0,1 мг	0,2 мг	0,2 мг	0,2 мг	0,2 мг	0,2 мг	0,2 мг	
	на 1 кг	на 1 кг	на 1 кг	на 1 кг	на 1 кг	на 1 кг	на 1 кг	на 1 кг	на 1 кг	на 1 кг	на 1 кг	на 1 кг	на 1 кг	на 1 кг	на 1 кг	
На высоте шока	50	30	7	17	10	10	5	14	12	90	100	95	80	50	45	
	(60%)	(77%)	(90%)	(3%)	(91%)	(90%)	(94%)	(86%)	(88%)	(5%)	(20%)	(20%)	(27%)	(56%)	(55%)	
Продолжительность депрессии в мину- тах	4-6	5-25	5-9	3-6	3-8	3-12	3-11	3-10	9-9	2	4	3	4	6	6	
Симптом Ашнера	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Отриц.	Полож.	

Из таблицы и кривых (рис. 1 и 2) видно, что пилокарпин не обнаружил усиливающего действия на экспериментальный шок. Кровяное давление в 6 случаях падало от 25 до 53% и лишь в одном упало до 80%. Период депрессии длился от 2 до 6 минут. Таким образом, наши предположения не оправдались — пилокарпин обнаружил даже ослабляющее действие на пептонный шок. Мы поставили ряд опытов, изменяя промежутки времени между введением пилокарпина и пептона. Оказалось, что и здесь это имеет существенное значение. Интенсивность шока возрастала почти всегда при сокращении времени между введениями пилокарпина и пептона (рис. 3 и 4). Пептон, введенный через 1 минуту после пилокарпина,

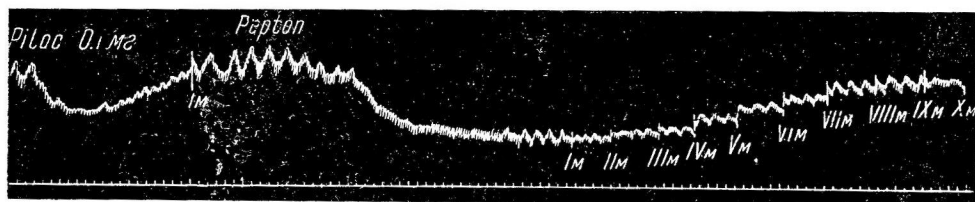


Рис. 3. Введение пилокарпина за 1 мин. до инъекции пептона (опыт № 8, табл. 5)

вызывал сильный шок с ярко выраженной депрессией и замедленным восстановлением кровяного давления. Опыты 8-й и 9-й (табл. 5) иллюстрируют это. Кровяное давление падало на 80—90%, депрессия длилась 15—17 минут. Пептон, введенный через 3 минуты, вызвал шок, мало отличавшийся от обычного. Если же инъекции разделялись промежутком времени более 5 минут, то шок был выражен довольно слабо.

Зависимость между временем введения пилокарпина и силой шока возможно удовлетворительно объяснить, если стать на точку зрения Danielopulo и Carniol, что пилокарпин, так же как и эзерин, является амфотропным веществом, обладающим двуфазным действием.

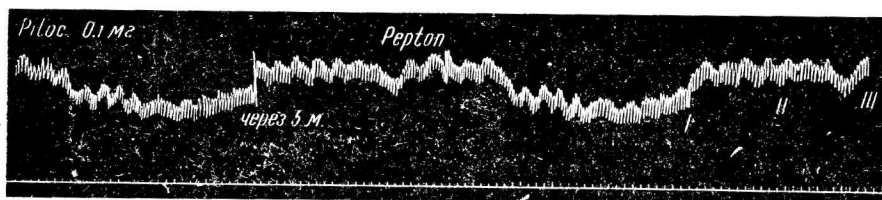


Рис. 4. Введение пилокарпина за 5 мин. до инъекции пептона (опыт № 2, табл. 5)

Если инъекция пептона производилась в первой фазе возбуждения парасимпатической нервной системы, то пептонный шок был отчетливым и даже усиленным, а если во второй (паралича), то шок был выражен слабо.

Введение физостигмина. Для изучения действия физостигмина на течение шока мы произвели опыты с различными дозами и разными промежутками времени между инъекциями пептона и физостигмина. Физостигмин (Merck) вводился в дозах от 0,1 до 0,4 мг на 1 кг веса. Как правило, физостигмин вызывал повышение кровяного давления и уменьшал интенсивность пептонного шока. Здесь наблюдались также изменения эффекта в зависимости от времени. Если между инъекциями проходило 1—2 минуты, то не наблюдалось длительной и глубокой депрессии. Инъекции пептона, отделенные 5-минутными промежутками вре-

Таблица 5. Влияние пилоарина на течение пептонного шока

№ и вес собаки в кг Время определения аровяного давления	К р о в я н о е д а в л е н и е в м м р т у т н о г о с т о л б а									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5,5		14,5	9,5	8	9	10	8	12	7	8
Перед опытом	60	100	85	100	100	85	110	110	90	120
После введения пилокарпина в количестве 0,1 мг на 1 кг веса	49 (18 ⁰ / ₀)	60 (40 ⁰ / ₀)	50 (41 ⁰ / ₀)	50 (50 ⁰ / ₀)	30 (70 ⁰ / ₀)	50 (40 ⁰ / ₀)	60 (45 ⁰ / ₀)	60 (45 ⁰ / ₀)	50 (40 ⁰ / ₀)	75 (37 ⁰ / ₀) За 3 мин.
Время введения пилокарпина	35	55	40	20	75	90	60	10	15	50
На высоте шока	(41 ⁰ / ₀)	(45 ⁰ / ₀)	(53 ⁰ / ₀)	(80 ⁰ / ₀)	(25 ⁰ / ₀)	(47 ⁰ / ₀)	(45 ⁰ / ₀)	(90 ⁰ / ₀)	(80 ⁰ / ₀)	(59 ⁰ / ₀)
Продолжительность депрессии в минутах	2	2	2-6	1-5	2	2-6	1-5	15	17	8
Симптом Ашнера	Отриц.	Отриц.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Отриц.	Отриц.	—	—

Таблица 6. Влияние физостигмина на течение пептонного шока

№ и вес собаки в кг Время определения кровяного давления	К р о в я н о е д а в л е н и е в м м р т у т н о г о с т о л б а									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8		16,7	5	10	9	12	10	9	8	8
110		120	95	100	95	90	100	110	90	95
168 (53 ⁰ / ₀)		140 (16 ⁰ / ₀)	—	110 (10 ⁰ / ₀)	125 (31 ⁰ / ₀)	110 (22 ⁰ / ₀)	120 (20 ⁰ / ₀)	130 (18 ⁰ / ₀)	105 (16 ⁰ / ₀)	112 (18 ⁰ / ₀)
Время введения	3	5	5 мин	40	122	80	60	100	70	60
На высоте шока	(18 ⁰ / ₀)	(66 ⁰ / ₀)	(73 ⁰ / ₀)	(60 ⁰ / ₀)	—	(11 ⁰ / ₀)	(40 ⁰ / ₀)	(9 ⁰ / ₀)	(22 ⁰ / ₀)	(37 ⁰ / ₀)
Продолжительность депрессии в минутах	1	3	5	2	—	4	5	1	2	4

мени, вызывали слабо выраженный и кратковременный шок; отделенные часовым промежутком — почти устраняли пептонный шок.

Сравнивая результаты полученных опытов, сведенных в табл. 6, с контрольными, видим, что физостигмин всегда ослаблял пептонный шок.

Введение ареколина. По действию на парасимпатические волокна вегетативной нервной системы ареколин аналогичен пилокарпину, но действие его продолжается значительно дольше.

Так же, как и в предыдущих опытах, мы вариировали как дозы, так и промежутки времени между инъекциями¹. Как видно из прилагаемой табл. 7, ареколин значительно увеличивает как глубину, так и продолжительность депрессии при пептонном шоке. Всего было произведено 10 опытов. В 4 опытах из 5 при введении средних доз ареколина за 5 минут до инъекции пептона наблюдались резкое удлинение депрессии и характерное падение кровяного давления, которое выражалось в том, что наиболее низкой точки падения достигало не к середине 1-й минуты, как обычно, а в конце 2-й и даже 3-й минуты.

При введении малых доз (0,001 мг на 1 кг веса) кровяное давление и продолжительность депрессии мало отличались от контрольных опытов. В 2 опытах кровяное давление упало на 54%, а в 1 — на 75%; депрессия длилась 4—6 минут. Средние дозы ареколина, введенные за 2 часа, ослабляли пептонный шок: кровяное давление падало только на 33—37%, а депрессия длилась 3 минуты.

При введении средних доз ареколина (0,01 мг) среднее падение давления равнялось 77%; средняя продолжительность депрессии 12 минут.

При введении ареколина за 2 часа до введения пептона среднее падение давления 35%, средняя продолжительность депрессии 3 минуты.

Введение ацетилхолина. В своих опытах с ацетилхолином мы ограничивались применением одной дозы — 0,1 мг на 1 кг — и изменяли только промежутки времени между инъекциями. Было произведено 10 опытов, результаты которых сведены в табл. 8. Они показывают, что в подавляющем числе случаев (6 из 7) ацетилхолин вызывает более тяжкий шок в том случае, если пептон был введен через 5 минут (рис. 5 и 6). Кровяное давление падало от 72 до 100%; депрессия длилась от 7 до 12 минут. Только в 1 случае кровяное давление упало на 42% и депрессия длилась 4 минуты. Ацетилхолин, введенный за 2 часа (3 опыта), в одном случае совсем устранил пептонный шок, в другом ослабил его (кровяное давление упало на 50%, депрессия длилась 1 мин. 30 сек.), а в третьем уменьшил период депрессии, причем кровяное давление упало на 80%.

При введении ацетилхолина за 5 минут до введения пептона среднее падение давления на 75%, средняя продолжительность депрессии 9 мин. 17 сек.

При введении за 2 часа среднее падение давления на 44%, средняя продолжительность депрессии 1 мин. 30 сек.

При применении всех указанных выше веществ необходимо было учесть влияние их на изменение тонуса гладкой мускулатуры, особенно кишечника.

Наиболее благоприятное действие на течение шока оказывает физостигмин, он же вызывает и наиболее мощный спазматический эффект со стороны гладкой мускулатуры. Выведенные под кожу отрезки кишки (по способу И. П. Павлова) давали на введение ядов совершенно своеобразную реакцию. Эффект этот сказывался особенно резко при применении атропина и физостигмина. В первом случае обнаруживался пастический, во втором — контрактильный тонус.

¹ Применялся 0,01% или 0,1% Sol. Arecolini hydrobrom в дозах от 0,5 до 0,001 мг на 1 кг веса.

Таблица 7. Влияние ареколина на течение пептонного шока

Время определения кровяного давления	№ и вес собаки в кг	Кровяное давление в мм ртутного столба									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
20			10	15	7,7	10	7,5	10	12	10	9
Перед опытом		100	90	102	110	82	120	130	110	105	100
После введения ареколина		0	0	100	40	10	90	100	85	40	38
Доза в мг		0,5	0,06	0,01	0,01	0,01	0,001	0,001	0,001	0,01	0,01
Время введения			3 а 5 м и н у т	40	25	5	30	60	50	2 ч а с а	0,01
На высоте шока		35	15	40	(77%)	(97%)	(75%)	(54%)	(54%)	(33%)	63
Продолжительность депрессии в минутах		(65%)	(83%)	(63%)	15	6	6	4	4	3	(37%)
Симптом Ашнера		10	13	15	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	3
Примечание		Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.

Таблица 8. Влияние ацетилхолина на течение пептонного шока

Время определения кровяного давления	№ и вес собаки в кг	Кровяное давление в мм ртутного столба									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10			8	10	9	12	14	9,5	8,5	11	9,5
Перед опытом		90	105	80	100	80	130	90	95	100	105
После введения ацетилхолина в дозе 0,1 мг на 1 кг веса		65	85	64	75	60	105	72	79	76	70
Время введения пептона			(19%)	(20%)	(25%)	(25%)	(19%)	(20%)	(22%)	(24%)	(33%)
На высоте шока		25	12	10	20	0	30	50	15	50	Падения не набл.
Продолжительность депрессии в минутах		(72%)	(88%)	(87%)	(80%)	(110%)	(77%)	(42%)	(84%)	(50%)	Падения не набл.
Симптом Ашнера		7	12	4	11	8	4-13	10	3	1м.30 сек. Полож.	Отриц.

В первой части нашей работы мы также имели возможность убедиться в важной роли сосудов внутренностей. В результате этих наблюдений у нас появилось предположение, нельзя ли объяснить своеобразную реакцию организма на введение пептона после вегетативных ядов изменением тонуса гладкой мускулатуры, особенно пищеварительного тракта.

Для проверки высказанного предположения мы проделали ряд комбинарованных опытов. В них мы старались исключить влияние указанного фактора. Добивались этого или механической перевязкой сосудов внутренностей, или же применением веществ, фармакодинамическое действие которых уменьшало или уничтожало влияние вегетативных ядов на ки-

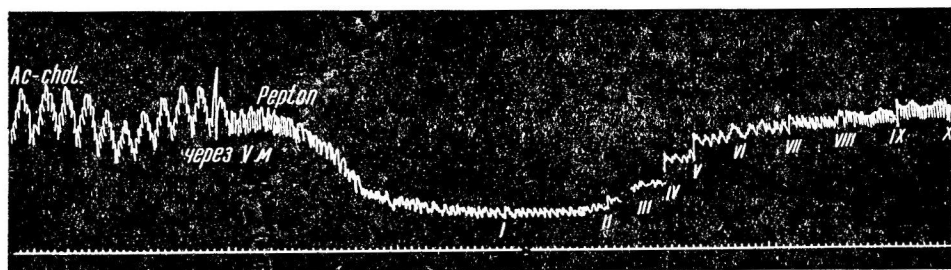


Рис. 5. Введение ацетилхолина за 5 мин. до инъекции пептона (опыт № 4, табл. 8)

шечник. В случаях применения атропина мы вводили хлористый барий, а перед инъекцией пилокарпина и физостигмина, а также ареколина — папаверин.

Кроме того, мы вводили кротонное масло и вызывали сокращение или расслабление гладкой мускулатуры кишечника теплыми и холодными клизмами. Мы перевязывали (как указано в первой части нашей работы) а. coeliaca, aa. mesent. sup. et inf. et v. portae. Перевязка этих сосудов исключает из общего кровообращения почти все органы брюшной по-

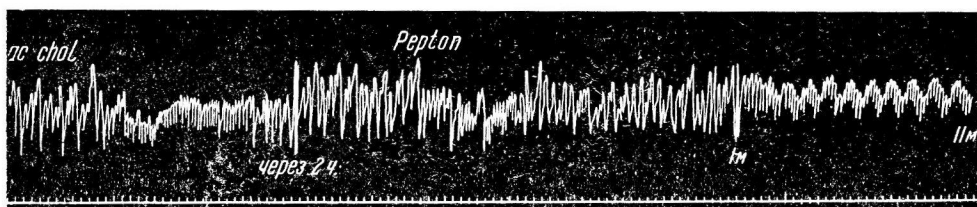


Рис. 6. Введение ацетилхолина за 2 часа до инъекции пептона (опыт № 9, табл. 8)

лости и значительно уменьшает интенсивность и продолжительность шока. По данным нашей первой работы, наибольшее снижение равнялось 19%.

Когда кровяное давление устанавливалось на определенном уровне, мы вводили вегетативные яды в следующих количествах: атропина 0,05 мг, пилокарпина 0,1 мг, физостигмина 0,1 мг и ареколина 0,001 мг на 1 кг веса. Через 5 минут после введения этих веществ инъецировали пептон. Результаты 11 опытов сведены в табл. 9. Из таблицы видно, что атропин несколько больше повышает кровяное давление, физостигмин — меньше; пилокарпин, ареколин и ацетилхолин, особенно ареколин, вызывают более глубокое падение кровяного давления у животных с перевязанными сосудами, чем у нетронутых.

Это говорит за то, что в изменении кровяного давления органы брюшной полости принимают определенное участие. Мы предполагали, что

Таблица 9. Влияние вегетативных ядов на течение пептонного шока после перевязки сосудов внутренних

№ и вес собаки в кг Время определения кровяного давления		Кровяное давление в мм ртутного столба																
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11						
10			8	11	9	12	14	13	8	10	11	10						
70		Атроп.	60	68	65	Пилок.	60	Арекол.	65	Арекол.	55	Ацетил- холина	60	Ацетил- холина	65	Физист.	62	Физист.
После перевязки сосудов		0,05	0,05	0,05	0,1	0,1	0,1	0,001	0,001	0,001	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
После введения		95	80	85	34	21	18	20	18	20	34	35	35	35	75	75	72	72
Доза в мг на 1 кг веса		(+ 35%)	(+ 33%)	(+ 27%)	(- 48%)	(- 65%)	(- 73%)	(- 72%)	(- 73%)	(- 72%)	(- 38%)	(40%)	(40%)	(40%)	(15%)	(15%)	(16%)	(16%)
На высоте шока		50	44	46	45	42	45	50	45	48	48	46	46	42	42	45	45	45
		(28%)	(33%)	(33%)	(33%)	(29%)	(15%)	(27%)	(15%)	(27%)	(13%)	(22%)	(22%)	(35%)	(35%)	(29%)	(29%)	(29%)
Симптом Ашнера		Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Полож.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Полож.	Полож.	Полож.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.

Таблица 10. Влияние адреналина на течение пептонного шока

№ и вес собаки в кг Время определения кровяного давления	Кровяное давление в мм ртутного столба											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
8		9	11	10	9	7	9	11	12	12	14	15
100 155 45 (55%)	90 130 40 (55%)	100 145 50 (50%)	110 175 54 (51%)	105 160 48 (54%)	110 0 (100%)	85 150 0 (100%)	100 75 (25%)	110 85 (22%)	80 1: 1 000 000 50 (37%)	100 90 (10%)	90 60 (33%)	5
Продолжительность депрессии в минутах	4	3	3	4	2,5	Летальный исход		2	1	3	1,5	

в этих условиях атропин устранит явления шока, а прочие вегетативные яды его усилят. Предположения наши оправдались только во второй части. Атропин же не только не устранил пептонного шока, а даже усилил его.

Если сравнить результаты этих опытов с данными, приведенными в первой нашей работе, то увидим, что там наивысшее падение кровяного давления равнялось 19%, а здесь при введении атропина колебалось от 28 до 33%, пилокарпина — от 29 до 33%, ареколина — от 15 до 27%, ацетилхолина — от 13 до 22%, физостигмина — от 29 до 35%.

Среднее падение давления при применении:

Атропина	31%
Пилокарпина	31%
Ареколина	21%
Ацетилхолина	18%
Физостигмина	32%

Таким образом, мы видим, что при введении различных вегетативных ядов при перевязанных сосудах брюшной полости не наблюдается значительного различия в глубине и продолжительности депрессии, вызванной пептоном. Эта перевязка как бы нивелирует влияние вегетативных ядов и не дает определенного и ясного впечатления. Сложность взаимоотношений мешала правильно истолковать результаты этих опытов, и потому мы поставили ряд контрольных комбинированных опытов с применением группы мышечных ядов — BaCl_2 — как веществ, непосредственно возбуждающих гладкую мускулатуру, и папаверина, расслабляющего гладкую мускулатуру.

Перед введением атропина с целью уменьшить или уничтожить его расслабляющее действие на гладкую мускулатуру кишечника мы вводили BaCl_2 и холодные клизмы, рефлекторно возбуждающие гладкую мускулатуру кишечного тракта. Под влиянием BaCl_2 резко повышается тонус всех гладкомышечных органов, кроме того, суживаются сосуды всего тела вследствие непосредственного воздействия на их мышечные элементы. Свои предположения мы хотели подкрепить также введением веществ, усиливающих перистальтику кишечника, из ряда слабительных. Кротонное масло, сильное драстическое средство, казалось нам наиболее подходящим для этой цели. BaCl_2 сам повышал кровяное давление. Кротонное масло и холодная клизма заметного влияния на него не оказывали. В этом мы убедились при предварительных контрольных опытах. В 3 опытах мы наблюдали животное после введения кротонного масла в течение 1 часа, когда наступала уже сильная диарея, и видимых изменений в кровяном давлении не обнаружили. BaCl_2 вводился за 3 минуты до инъекции атропина в дозе 0,1 мг на 1 кг веса.

Кротонное масло вводилось за 20 минут до инъекции пептона (1 капля в 10 см³ воды через желудочный зонд). Холодную клизму (50 см³ — 10° воды) вводили за 5 минут до инъекции пептона животному, находящемуся под слабым эфирным наркозом. Высокая холодная клизма иногда несколько повышала кровяное давление. Это рефлекторное повышение обычно длилось недолго. Особых изменений в течение шока при введении кротонного масла или холодной клизмы не отмечалось.

При анализе результатов наших опытов (11 исследований), сведенных в таблице, оказалось, что BaCl_2 , введенный перед атропином, ослаблял пептонный шок по сравнению с тем, каким он выявлялся при введении одного атропина.

Кротонное масло и холодная клизма дали результаты, аналогичные тем, какие получились от введения одного атропина. Кровяное давление падало от 80 до 93% и восстанавливалось между 9-й и 11-й минутами.

Эти данные нас не очень удивили. Действие холодной клизмы очень кратковременно, а кротонное масло, наряду с повышением перистальтики, во всем желудочно-кишечном тракте производит сильное раздражение и воспаление. Этот резко выраженный гастроэнтерит принимает иногда геморрагический характер. Естественно, что эти явления могут вызвать значительный приток крови к слизистой пищеварительного тракта и свести к нулю возбуждающее влияние кротонного масла на гладкую мускулатуру кишечника.

Чтобы исключить влияние сокращения гладкой мускулатуры на течение шока при введении вегетативных ядов, возбуждающих парасимпатическую нервную систему, мы прибегли к помощи папаверина, устраняющего спазм гладкой мускулатуры. Кроме папаверина, для этой же цели мы применяли теплые клизмы.

Папаверин в терапевтических дозах расслабляет гладкие мышечные волокна, особенно продольные. Успокаивающее действие папаверина особенно резко выступает в случаях, когда тонус последнего искусственно повышен при помощи пилокарпина и физостигмина. Мы применяли растворимую в воде солянокислую соль папаверина (*Paraverini hydrochl.*) по 1 мг на 1 кг веса в 2% водном растворе внутривенно. После введения обычно наблюдалось понижение кровяного давления, которое выравнивалось довольно быстро — к концу 1-й минуты.

Вегетативные яды инъецировались 2 минуты спустя. Высокая теплая клизма (47° 50 см³) вводилась животному, находящемуся под слабым эфирным наркозом, за 5 минут до инъекции пептона. Папаверин несколько удлинял период депрессии при шоке, а теплая клизма не оказывала значительного влияния, а если и оказывала, то в сторону улучшения.

Выведенная под кожу (по способу проф. Павлова) кишечная петля дает самое сильное сокращение под влиянием физостигмина.

Пилокарпин и BaCl_2 , несмотря на то, что механизм их действия неодинаков, вызывают сокращения равной интенсивности. Сужение, вызванное ареколином, несколько превышает их по силе действия. Теплая и холодная клизмы почти не отражаются на тонусе кишечника.

Изменения кишечного тонуса, связанные в первую очередь с кровоснабжением как самого пищеварительного тракта, так и печени, являющейся самым мощным кровяным депо, естественно, должны были отразиться на течении пептонного шока. Это подтвердилось нашими опытами. Правда, фактический материал не вполне укладывается в наши теоретические предположения. Так, например, атропин, введенный за 5 минут, усиливает пептонный шок, а инъецированный за 1 час оказывает на него ослабляющее действие. Состояние тонуса кишечника за этот промежуток меняется мало. Пилокарпин оказывает негативное влияние только при одновременном (или за 1 минуту) введении с пептоном, инъецированный же за 5 минут уже ослабляет пептонный шок, а тонус кишечника за это время не изменяется.

Несмотря на эти противоречия, остальной фактический материал является достаточным, чтобы убедить нас в той значительной роли, какую играет гладкая мускулатура брюшных органов в развитии шока.

Кроме изучения действия на пептонный шок указанных выше веществ, мы исследовали также влияния адреналина и гинергена. Мы употребляли средние дозы адреналина 0,00005 на 1 кг веса (0,05 мг) в однократном применении или же слабые растворы (1 : 1 000 000), медленно и постепенно вводимые в вену. Введение начинали обычно за 5 минут перед инъекцией пептона и продолжали минут 10. Адреналин вводили в вену из бюретки через вставленную в центральный конец вены канюлю. Поступление адреналина отрегулировали так, чтобы в 1 минуту входило в вену 1—1,5 см³ раствора. Результаты опытов сведены в прилагаемой табл. 10 (рис. 7 и 8).

В 5 опытах кровяное давление после введения 0,05 мг адреналина и пептона падало от 50 до 55% и восстанавливалось между 2—4-й мину-

тами. В 2 опытах кровяное давление постепенно падало, дошло до нуля и животные погибли. Слабые растворы адреналина, вводимые постепенно в наших опытах, действовали всегда хорошо. В 5 опытах кровяное давление падало от 10 до 37% и восстанавливалось между 1-й и 5-й минутами.

Таблица 11. Влияние гинергена на течение пептонного шока

Время определения кровяного давления	№ и вес собаки в кг	Кровяное давление в мм ртутного столба			
		1 13	2 12	3 11	4 11,5
Перед опытом		100	90	105	100
После введения гинергена		90 (10%)	78	92	85
На высоте шока		20 (80%)	15 (83%)	25 (76%)	22 (78%)
Продолжительность депрессии в минутах		4,5	4	5	6

В опытах с введением адреналина по 0,05 мг на 1 кг веса среднее падение кровяного давления равно 53%, средняя продолжительность депрессии — 3 мин. 30 сек.

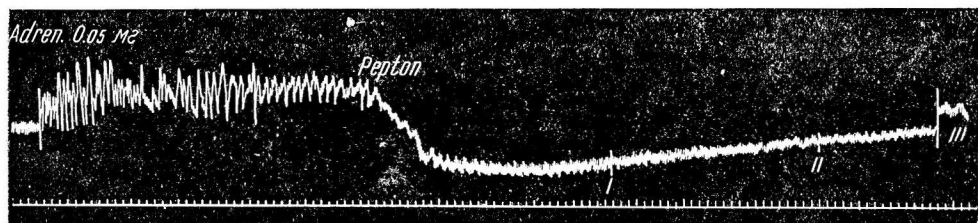


Рис. 7. Введение адреналина 0,05 мг на 1 кг веса (опыт № 3, табл. 10)

При введении раствора адреналина 1:1 000 000 среднее падение давления равно 25%, средняя продолжительность депрессии — 2 мин. 30 сек.

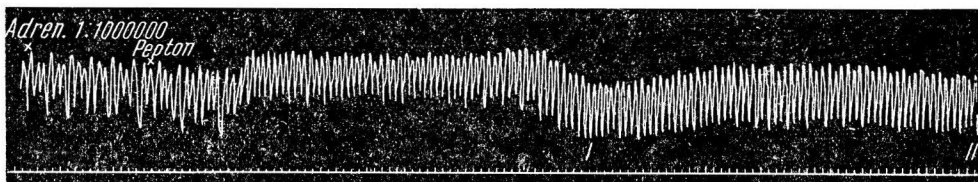


Рис. 8. Введение адреналина в разведении 1:1 000 000 (опыт № 8, табл. 10)

Наряду с возбуждающими средствами мы испытали влияние на течение шока ядов, парализующих симпатическую нервную систему. Мы применяли гинерген (gynergen) внутривенно по 0,05 см³ раствора. Опытов было произведено только 4. Все данные сведены в прилагаемой табл. 11.

Как видно из таблицы, гинерген вызывал небольшое и непродолжительное падение кровяного давления. Последующее введение пептона,

которое мы производили обычно через 5 минут, вызывало шок, по длительности и интенсивности аналогичный введению одного пептона, только кровяное давление падало несколько глубже: минимум 76%, максимум 83%.

Восстановление же происходило между 4-й и 6-й минутами. Среднее падение давления 79%, средняя продолжительность депрессии 4 мин. 50 сек.

Согласно данным Gebel, эффект при внутривенном введении 0,2 см³ хлористого кальция (в 20% растворе) сказывается уже через 5 минут, а раздражение блуждающего нерва достигается при подкожной инъекции 10% раствора хлористого калия при дозах 1 см³ на 1 кг веса через 15—20 минут. Его данными мы и воспользовались для своих опытов. Мы применяли предложенные им дозы и вводили пептон после инъекции CaCl₂ через 5 минут, а после KCl — через 15 минут. После введения хлористого кальция всегда отмечались замедление пульса и подъем кровяного давления, которое зависит не только от повышения тонуса сердечной мышцы (симпатическое действие), но, по всей вероятности, и от сужения сосудов.

Для действия калия на сердце считаются характерными следующие моменты: замедление ритма и падение тонуса сердечной мышцы; по вопросу же о действии солей калия на сосудистый тонус взгляды расходятся. По данным проф. Граменицкого, следует принять повышение тонуса периферических сосудов и понижение тонуса внутренних сосудов, почему происходят перераспределение крови и большое кровенаполнение внутренних органов.

Эти данные позволили нам предположить, что при применении кальция мы получим (особенно если еще принять во внимание способность его в противоположность калию физиологически уплотнять, делать менее проницаемыми, клеточные оболочки) позитивный, а при применении калия — негативный эффект при пептонном шоке.

Всего опытов было произведено 12: 7 с применением солей кальция, а 5 с введением солей калия. Результаты опытов сведены в прилагаемой табл. 12.

Как видно из данных таблицы, все опыты дали аналогичные результаты, вполне подтвердившие наши предположения.

Таблица 12. Влияние CaCl₂ и KCl на течение пептонного шока

№ и вес собаки в кг	Кровяное давление в мм ртутного столба											
	1	1а	2	2а	3	4	5	6	7	8	9	10
	Т а ж е с о б а к а											
Время определения кровяного давления	13,5	13,5	11	10,5	10,5	8	8	12	11,5	13	14	9
Перед опытом . . .	100	110	100	100	110	130	105	110	100	120	110	105
После введения . .	135	—	—	130	—	150	—	140	130	—	—	—
На высоте шока . .	49 (30%)	20 (83%)	10 (10%)	60 (40%)	50 (54%)	130 0	60 (40%)	70 (36%)	55 (45%)	10 (90%)	15 (86%)	5 (90%)
Продолжительность депрессии в минутах	3	8	12	5	4 мин. 30 сек.	—	2	3	6	7	9	12
Симптом Аншера . .	полож.	полож.	полож.	полож.								

Введение пептона после инъекции хлористого калия вызывало необычайно резкий шок с внезапно наступавшей и долго длящейся депрессией, инъекции же хлористого кальция уменьшали интенсивность шока. При применении CaCl₂ в 5 опытах наблюдалось падение кровяного давления от 36 до 50%, в одном падения не наступило совсем, в другом оно равнялось 60%. Депрессия длилась в 4 опытах от 2 до 4 минут

в 1 опыте — 5, в другом — 6 минут. Среднее падение кровяного давления 39%, средняя продолжительность депрессии 3 мин. 30 сек.

В 5 опытах с введением КС1 кровяное давление падало от 80 до 90%. Депрессия длилась от 7 до 12 минут. Среднее падение кровяного давления 85%, средняя продолжительность депрессии 9 мин. 36 сек.

Для сравнения мы 2 раза поставили по 2 опыта на одной и той же собаке с введением CaCl_2 и КС1 (помещены рядом — № 1 и 2).

Приведенный фактический материал позволяет нам сделать следующие выводы:

1. Перерезка стволов пп. *vagorum* на шее не препятствует возникновению шока.

2. Атропин, введенный перед инъекцией пептона за несколько минут, удлиняет и усиливает депрессию, введенный же за 2 часа значительно уменьшает как глубину, так и продолжительность депрессии, вызванной инъекцией пептона.

3. Одновременные инъекции пилокарпина и пептона вызывают бурный шок.

4. Введение ареколина и ацетилхолина за несколько минут до инъекции пептона ведет к более значительному и быстрому понижению кровяного давления.

5. Предварительное введение физостигмина всегда уменьшает интенсивность пептонного шока.

6. Инъекции пептона, отделенные большими промежутками времени (около 2 часов) от инъекций вегетативных ядов с положительным парасимпатическим действием, вызывают не ярко выраженный шок.

7. Комбинированное введение папаверина с веществами, парализующими систему п. *vagi*, ухудшает проявление пептонного шока (по сравнению с применением одних вегетативных ядов). Это указывает на значительную роль гладкой мускулатуры кишечника.

8. Комбинированное введение хлористого бария и атропина всегда улучшает явления пептонного шока по сравнению с введением одного атропина.

9. Введение вегетативных ядов как парализующих, так и возбуждающих вегетативную нервную систему при перевязке сосудов брюшных органов несколько увеличивает глубину и продолжительность депрессии, обычно наблюдаемой при подобном вмешательстве.

10. Адреналин, введенный в средних дозах, в одних случаях улучшает проявления пептонного шока, а в других вызывает, наоборот, летальный исход. Медленное введение адреналина в чрезвычайно сильном разведении (1:1 000 000) уменьшает явления шока.

11. Перерезка симпатических нервов на шее не оказывала влияния на течение пептонного шока.

12. Введение гинергена заметно не отражалось на картине пептонного шока, несколько увеличивалась только глубина падения давления.

13. Введение CaCl_2 ослабляет пептонный шок.

14. Введение КС1 усиливает действие пептонного шока.

PEPTONE SHOCK IN DOGS WITH DISTURBED FUNCTION OF THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM

T. J. Baturenko

From the Laboratory of Pharmacology (Head—Prof. J. A. Petrowsky) of the Medical Institute, Dnepropetrovsk

The main objective of the present work was to investigate the connections between the functional state of the vegetative nervous system (V. N. S.) and the intensity and duration of shock. Data available in the literature of the subject and the results of the author's own preliminary experiment gave evidence that the V. N. S. exerts a definite influence on the course of shock; an analysis of the mechanism of this influence was, therefore, attempted. For this purpose, the method of artificially raising and lowering the tonus of both parts of the V. N. S. was applied. It was found that disconnecting of the centre from the periphery by way of severance of either the common vagosympathetic nerve trunk or the separate vagus and sympathetic nerves at the neck does not substantially alter the phenomena of shock. A distinct effect is brought about by paralyzing the peripheric endings of the parasympathetic nervous system with atropine. When injected a few minutes before peptone, atropine causes an increase in intensity and duration of the period of depression. When a large interval of time elapses between the two injections (two hours), a very slight shock is obtained. Administration of pilocarpine, arecoline or acetylcholine, some minutes before the injection of peptone, increases the severity of shock. When given two hours before peptone injection, these drugs diminished the profundity and duration of the depressive stage of shock.

Eserine always alleviates the course of shock, especially when given one hour or more before peptone injection.

In order to explain the paradoxical action of atropine and eserine, the author attempted to bring it into relation with the response of the smooth muscles of the viscera to the above drugs. A series of combined experiments were performed in order to eliminate or restrain the influence of the V. N. S. on the tonus of the intestinal smooth muscles. Different methods were applied, and the following results were obtained.

Upon ligation of the abdominal blood vessels administration of vegetative drugs brings about a certain increase of the intensity and duration of the depression usually resulting from such interference. Combined administration of BaCl_2 and atropine always relieves the phenomena of shock as compared to the single administration of atropine. On the other hand, upon simultaneous application of croton oil and rectal infusion of cold atropine solution the intensity of peptone shock is the same as with atropine alone. If papaverine is given along with drugs paralyzing the vagal system the phenomena of peptone shock are intensified (as compared with the single action of the vegetative drugs alone). This indicates the important part played by the intestinal smooth muscles. When warm lavements are given together with vegetative drugs stimulating the parasympathetic nervous system the same picture of peptone shock is obtained as when only the drugs are given.

The author's experimental data give a sufficient bulk of evidence that the state of the smooth muscles of the intestine, though of definite importance, is not the only factor determining the response of the animal to peptone injection. As to sympathicotropic drugs, a definite favourable result apparent upon injection of small amounts of adrenaline and a slight shock-increasing effect is brought about by the application of gynergene.

Administration of CaCl_2 weakens the phenomena of peptone shock, while administration of KCl produces an unfavorable effect.

ВЛИЯНИЕ БОЛЬШИХ ВЫСОТ НА ОРГАНИЗМ БЕЗ И С ДОБАВЛЕНИЕМ К ВДЫХАЕМОМУ ВОЗДУХУ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА

В. Г. Миролюбов и А. П. Аполлонов

Из физиологического отдела (нач. экспериментального отд. Д. Е. Розенблум) Института авиационной медицины ВВС РККА им. акад. И. П. Павлова, Москва

Поступила в редакцию 2.X.1937 г.

Можно считать установленным, что с подъемом на высоту и во время пребывания на высоте уменьшается парциальное давление углекислого газа в альвеолярном воздухе, сопровождающееся снижением щелочных резервов крови. Mosso (1) назвал это явление акапнией и придавал ей, наряду с аноксемией, существенное значение в этиологии «горной болезни». Исходя из учения Mosso об акапнии или, правильнее, о гипокапнии, ряд авторов, преимущественно из учеников Mosso, рекомендует добавление углекислого газа к кислороду для повышения выносливости организма при пребывании на больших высотах.

Опыты Margaria (2) на морских свинках и Talenti (3) на людях как будто подтверждают мнение о благоприятном действии добавления CO_2 . Так, Margaria в опытах на морских свинках нашел, что при вдыхании чистого кислорода морские свинки переносили минимальное давление в 86 мм ртутного столба (соответствует 15 160 м), а при вдыхании кислорода в смеси с 7% углекислоты они переносили давление в 65 мм ртутного столба (17 000 м).

В опытах на людях Talenti при вдыхании подопытными чистого кислорода удавалось доводить разрежение в барокамере до давления в 115 мм ртутного столба (13 500 м), в то время как при вдыхании кислорода в смеси с 7% CO_2 разрежение удавалось доводить до 110—107 мм ртутного столба (около 14 000 м).

В вопросе о значении добавления углекислого газа для дыхания на высоте последователи Mosso, в частности, Herlitzka (4), исходя из того положения, что главным возбудителем дыхательного центра является углекислота. В противовес английским и американским физиологам [Barcroft (5), Haldane (6), Henderson и Radlow (7) и др.] они не считают аноксемию причиной возбуждения дыхательного центра и полагают, что дыхательный центр при подъеме организма на высоту из-за вымывания углекислоты не возбужден, а угнетен. В доказательство приводятся наблюдавшиеся Mosso явления периодического апное, развивающиеся во время сна на высоте 4 600 м, что, по мнению Herlitzka, никак не согласуется с теорией возбуждающего действия аноксемии.

С этим положением об угнетении дыхательного центра на высоте не вяжется факт гипервентиляции, установленной по крайней мере на умеренных высотах. Herlitzka объясняет ее появление таким образом, что под влиянием аноксемии в тканях органов, богатых углеводами, накапливается молочная кислота. Эта молочная кислота, не будучи обнаруживаемой в крови, извлекает из нее щелочи для своей нейтрализации, уменьшая тем самым щелочные резервы. Освобождающаяся уголь-

ная кислота частью удаляется легкими, частью растворяется в липоидах клеток, в первую очередь в богатых липоидами нервных клетках, вызывая гипервентиляцию. На очень больших высотах при вдыхании чистого кислорода, наряду с уменьшением парциального давления углекислоты в альвеолярном воздухе, отмечается уменьшение вентиляции. Так, Tablenti (цитируемое по Herlitzka) при разрежении до 130 мм ртутного столба наблюдал уменьшение вентиляции до $\frac{2}{3}$ исходной величины на земле. Факт уменьшения вентиляции при вдыхании чистого кислорода во время пребывания в сильно разреженной атмосфере свидетельствует, по мнению Herlitzka, о понижении возбудимости дыхательного центра. Добавление углекислого газа ко вдыхаемому кислороду в этом случае через увеличение вентиляции способствует, по Herlitzka, большему среднему объему кислорода в легких в единицу времени, несмотря даже на понижение при давлении углекислого газа давления кислорода в альвеолярном воздухе. Помимо того, добавляемая CO_2 , как думает Winterstein, должна улучшить снабжение тканей кислородом путем повышения концентрации водородных ионов, при которых, как известно, понижается способность крови связывать кислород.

Таким образом, ряд авторов, предлагающих добавление углекислого газа на высоте, исходит из неблагоприятного действия развивающейся на высоте гипоксии.

Однако существует ряд моментов, которые говорят не в пользу добавления CO_2 на высотах. Barcroft, Haldane Henderson, Radlow и др. считают, что в условиях уменьшенного снабжения организма кислородом повышается чувствительность дыхательного центра к существующей нормальной концентрации водородных ионов. Возникающая в силу этого гипервентиляция ведет к гипоксии, а тем самым и к увеличению рН крови. Избыток щелочей, образующийся при вымывании CO_2 , удаляется почками с мочой, и кислотно-щелочное равновесие устанавливается на более низком уровне щелочных резервов. Таким образом, по мнению этих авторов, в организме разыгрываются до определенных пределов высоты (по Henderson о наличии 8% кислорода во вдыхаемом воздухе) явления преходящего газового алкалоза. По кривой диссоциации окиси гемоглобина увеличение щелочности крови способствует лучшему насыщению гемоглобина кислородом в малом кругу кровообращения. Установленное увеличение щелочности крови при нахождении в разреженной атмосфере затрудняет отдачу кислорода тканям. Но Ewig и Hunsberg (8) при тщательных исследованиях реакции крови нашли, что рН артериальной крови более высокий, чем венозной, причем артериовенозная разница рН с высотой увеличивается. Эта разница, по мнению Ewig и Hunsberg, обусловлена поступлением в кровь каких-то кислых продуктов, однако в степени, не изменяющей рН артериальной крови. Благодаря этой разнице рН увеличена отдача кислорода тканям. К таким же выводам пришли Владимиров, Милушкович, Риккль и Эпштейн (9) в результате исследований во время экспедиции на Эльбрус. Наряду со снижением щелочных резервов с подъемом на высоту они обнаружили нарастание молочной кислоты. Однако количественные сдвиги щелочных резервов значительно превышают те, которые могли бы быть отнесены за счет наблюдаемых сдвигов уровня молочной кислоты в крови. Так как после мышечной работы на высоте щелочные резервы резко уменьшаются, а нарастание молочной кислоты незначительно, то это является доводом в пользу того, что в организме, помимо молочной, образуются какие-то другие органические кислоты. Заслуживает быть отмеченным тот факт, что сильно пониженный уровень щелочных резервов после возвращения с высоты 5 135 м на высоту в 3 000 м остается неизменным, что авторы рассматривают как одну из сторон акклиматизации. Ewig и Hunsberg

отмечают, что после 3-недельного пребывания на горе высотой в 3 450 м среднее парциальное давление углекислоты в альвеолярном воздухе упало еще на 3 мм ртутного столба с увеличением давления кислорода на 4 мм ртутного столба. Таким образом, с акклиматизацией гипоксии не только не исчезает, а скорее нарастает. Тут уместно упомянуть об известном наблюдении Barcroft, когда он в горной экспедиции на пик Тенериф в 1910 г. жестоко пострадал от горной болезни, а его спутники Дуглас и Цунц чувствовали себя вполне нормально. Исследование давления CO_2 в альвеолярном воздухе у них показало:

Давление CO_2 в альвеолярном воздухе в мм ртутного столба	
На уровне моря	На пике Тенериф
Douglas 41	32
Zuntz 35	27
Barcroft 40	38

Barcroft делает вывод, что если бы гипоксия была причиной нарушений в организме на высоте, то должны были бы пострадать Douglas и Zuntz. Так как на самом деле заболел Barcroft, то он резонно считает, что увеличение содержания углекислого газа в легких роковым образом уменьшило на соответственное количество миллиметров ртутного столба парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе, вследствие чего и развилась горная болезнь. Наоборот, в другой раз на вершине Монте-Роза Barcroft чувствовал себя хорошо, в то время как парциальное давление углекислого газа в альвеолярном воздухе было у него снижено, как обычно наблюдается на этих высотах.

Все сказанное не дает достаточных теоретических обоснований для добавления CO_2 к вдыхаемому на высоте кислороду с целью повышения выносливости организма на больших высотах. Тем более требовало экспериментальной проверки отмеченное Margaria и Talenti благоприятное действие добавления CO_2 на высотах, если принять во внимание, что в литературе мало сообщений об опытах на очень больших высотах.

При проведении наших опытов мы ставили перед собой задачу выяснить, во-первых, является ли эффективным добавление CO_2 ко вдыхаемому воздуху и кислороду в смысле повышения выносливости организма во время пребывания в разреженной атмосфере и, во-вторых, если является, то при каких степенях разрежений.

Методика

В качестве подопытных были взяты слушатели Воздушной академии в количестве 3 человек. Однако не все они приняли участие во всех опытах.

2 из подопытных здоровые люди, у 3-го отмечались явления вегетативного невроза в степени, не противопоказанной к проведению опытов в барокамере.

Опыты проводились в барокамере при разрежениях до давлений в 405, 267, 198, 159, 145, 124 и 115 мм ртутного столба соответственно высотам в 5, 8, 10, 11, 12, 13 и 13,5 тыс. м, а также при атмосферном давлении на земле. Как правило, опыты ставились после утреннего завтрака, состоявшего из 1,5 стаканов сладкого чая и 150—200 г белого хлеба с 20 г сливочного масла. Подъем в барокамере происходил через 2,5—3 часа после завтрака и занимал время до 42 минут в зависимости от степени разрежения. Пребывание на исследуемой высоте продолжалось в среднем 30 минут с колебаниями в 3—5 минут в одну и другую сторону. Спуск занимал от 7 до 13 минут. У подопытных определялись вентиляция легких, частота пульса и дыхания, состав альвеолярного воздуха, pH и бикарбонаты мочи. Кроме того, большое внимание уделялось результатам наблюдения за поведением и состоянием подопытных до, во время и после опыта. Состав вдыхаемого воздуха или смеси определялся в каждом опыте.

Путем определения состава альвеолярного воздуха, вентиляции, pH и бикарбонатов мочи мы имели возможность косвенно судить о состоянии дыхательного центра, степени аноксемии и гипоксии, а также об изменениях щелочных резервов крови. Реакция же пульса и дыхания и наблюдение за поведением и состоянием испытуемого давали нам возможность составить себе представление об общем состоянии организма на высоте с добавлением и без добавления углекислого газа ко вдыхаемому воздуху или кислороду.

Забор альвеолярного воздуха производился по методу Гендерсона-Маршака через 15—18 минут с момента достижения необходимой степени разрежения. Выдыхаемый воздух собирался в мешки Дугласа с последующим его замером и анализом по окончании опыта. Периодически подсчитывался пульс, а дыхание сосчитывалось при заборе альвеолярного и выдыхаемого воздуха. Бикарбонаты мочи определялись на тонометрическом аппарате van Slyke, pH мочи — с помощью потенциометра. Моча бралась перед и непосредственно после выхода из камеры. Употреблявшаяся для дыхания газовая смесь приготавливалась и содержалась в большом мешке из прорезиненной материи. Мешок соединялся с помощью резиновой трубки с вводом в барокамеру. К другому концу ввода присоединялся резиновый мешок емкостью до 15 л, служивший в камере редуктором и резервуаром для вдыхаемой смеси. Гофрированный шланг соединял резиновый мешок с дыхательным вентилем, которым и пользовался испытуемый. Поступление газовой смеси в камеру осуществлялось вследствие разницы давлений внутри и вне камеры, причем пополнение резинового мешка регулировалось извне камеры таким образом, чтобы не было самостоятельного тока газовой смеси через дыхательный вентиль. Этой же установкой пользовался для дыхания и экспериментатор. Пользование кислородом или газовой смесью при подъеме на большие высоты начиналось с 4 000 м.

Пробы вдыхаемой смеси, выдыхаемого и альвеолярного воздуха забирались предварительно в турникет, в бюретках которого над водой находился слой парафинового масла. Состав вдыхаемой смеси, альвеолярного и выдыхаемого воздуха исследовался на аппарате Haldane.

Всего было произведено 73 опыта, не считая самонаблюдений экспериментатора и наблюдений извне. Из этого числа опытов 25 были проведены с вдыханием смеси CO_2 , добавленной в количестве, обеспечивающем парциальное давление ее в смеси от 3,5 до 8,5 мм ртутн. Однако не все опыты приведены нами, так как в части их были проведены не все исследования из-за резкого нарушения состояния у участников опытов на высоте.

Экспериментальный материал

Прежде чем приступить к исследованию значения добавления углекислого газа на различных высотах, у подопытных было произведено исследование при нормальном атмосферном давлении (180 м над уровнем моря). Из средних данных, приведенных в табл. 1, видно, что при атмосферном давлении в 740 мм ртутного столба величина вентиляции, состав альвеолярного воздуха, частота пульса и дыхания вполне укладываются в общеизвестные пределы, наблюдаемые на земле у здоровых людей в состоянии покоя. Обращают на себя внимание несколько сниженные цифры парциального давления CO_2 в альвеолярном воздухе, что, по нашему мнению, находит свое объяснение в применении методики забора альвеолярного воздуха по Гендерсону-Маршаку, при которой происходит забор последней порции (до 1 см³) выдыхаемого воздуха во время нормального дыхания. Известное значение имело, помимо того, и сниженное атмосферное давление в период исследований на земле.

По собственным массовым наблюдениям в барокамере средней степени разрежения, при которой у большинства впервые «подымающихся на высоту» здоровых людей появляются заметные нарушения состояния

Таблица 1

Испытуемый	Высота в м	Среднее давление в мм ртутного столба	Вдыхаемый воздух. Парци- альное давле- ние в мм ртут- ного столба		Вентиляция, приведенная к		Альвеолярное давление в мм ртутного столба		Пульс в 1 минуту	Дыхание в 1 минуту
			O ₂	CO ₂	0° и 760 мм	0° и соотв. разр.	O ₂	CO ₂		
П-ов	0/740	✓	156	0,2	7,15	—	103,5	34,0	68	16
Н-ий (4-й сл.)	0/740		155	0,2	6,85	—	102,9	34,9	71	16
В-к (5-й сл.)	0/740		155	0,2	5,3	—	103,2	35,3	76	14

Таблица 2

Испытуемый	Высота в м Давление в мм ртутного столба	Вдыхаемый воздух. Парци- альное давле- ние		Вентиляция, приведенная к		Альвеолярное давление в мм ртутного столба		Пульс в 1 минуту	Дыхание в 1 минуту
		O ₂	CO ₂	0° и 760 мм	0° и соотв. разреж.	O ₂	CO ₂		
П-ий (4 сл.) . .	5 000/405	75	0,1	4,28	8,05	43,5	31,2	84	13
В-к (4 сл.) . .	5 000/405	75	0,1	3,70	6,9	45,3	29,3	91	15

организма, можно считать разрежение до барометрического давления 405 мм ртутного столба соответственно высоте 5 000 м. При этом разрежении парциальное давление кислорода и углекислого газа падает уже до сравнительно низких цифр; на большом материале подопытных Аполлонов, Стрельцов и др. (10) нашли парциальное давление в альвеолярном воздухе в пределах от 34 до 56 мм ртутного столба — в среднем 42 мм, а давление CO₂ — от 25 до 34 мм, в среднем 29,1 мм.

У наших подопытных (табл. 2) изменения состава альвеолярного воздуха почти полностью укладываются в указанные пределы. Одновременно отмечается увеличение вентиляции у одного подопытного с учащением, а у другого с урежением количества дыханий. Частота пульса у обоих испытуемых повышена по сравнению с данными на земле. У подопытных выраженный цианоз, некоторая вялость, сонливость и т. д., но без резкого нарушения общего самочувствия, что обычно наблюдается при этих степенях разрежения в барокамере.

Добавление CO₂ ко вдыхаемому воздуху в количестве, обеспечивающем 5 мм ртутн парциального давления углекислого газа во вдыхаемом воздухе, дало отрицательные результаты (табл. 3 — два первых опыта).

Таблица 3

Испытуемый	Высота в м Давление в мм ртутного столба	Вдыхаемый воздух. Парци- альное давле- ние		Венти- ляция, прив- денная к		Альве- олярное давле- ние в мм ртутного столба		Пульс в 1 минуту	Дыхание в 1 минуту	рН мочи		Бикор- бонаты мочи в ‰		Примечание
		O ₂	CO ₂	0° и 760 мм	0° и соотв. разреж.	O ₂	CO ₂			до	после	до	после	
П-й	5000/405	73	5,00	4,84	9,00	42,5	32,5	96	15— 13	—	—	0,8	0,55	Сильная го- ловная боль после опыта. Во время опы- та жалобы на недостаток воз- духа
В-в	5000/405	73	6,0	4,24	7,95	40,5	32,5	102— 114	16	—	—	2,74	14,5	Жесткая го- ловная боль
»	5000/405	72	5,5	4,74	8,89	44,0	27,5	102— 102	20	—	—	0,8	13,8	Сжимающие боли в области сердца, продол- жающиеся до ночи

Из таблицы видно, что при вдыхании смеси воздуха с CO_2 у обоих подопытных несколько возросло парциальное давление углекислого газа и уменьшилось соответственно давление кислорода в альвеолярном воздухе, причем у второго подопытного это падение давления кислорода составило почти 5 мм ртутного столба. При том значительном снижении парциального давления в альвеолярном воздухе, какое имеет место при разрежениях соответственно высоте 5 000 м, даже минимальное уменьшение давления кислорода имеет исключительно большое значение. У обоих подопытных пульс и дыхание стали чаще, вентиляция увеличилась, общее самочувствие не только не улучшилось, а даже один из подопытных, имевший большее снижение давления кислорода в альвеолярном воздухе, стал жаловаться на недостаток воздуха. Нарастание вентиляции, учащение пульса и дыхания здесь нельзя рассматривать иначе как защитную реакцию организма на увеличившуюся аноксемию при той же степени разрежения, т. е. на 5 000 м.

Если у первого подопытного не отмечено ухудшения общего самочувствия, то у второго это имело место. У обоих подопытных по окончании опыта с вдыханием газовой смеси, состоящей из воздуха и углекислого газа, развилась сильнейшая головная боль. Появление столь необычного симптома заставило нас поставить опыт на земле с вдыханием газовой смеси того же состава. Опыт прошел без всякого нарушения общего самочувствия и без каких-либо неприятных последствий, но с обычной картиной реакции организма на добавление ко вдыхаемому воздуху углекислого газа. Повторение опыта в разреженной атмосфере (405 мм ртутного столба) с использованием для дыхания смеси воздуха с CO_2 дало ту же объективную картину с жалобами на головную боль и сжимающие боли в области сердца, затянувшиеся до конца дня (табл. 3, случай 3).

Таким образом, вдыхание смеси воздуха с углекислым газом во время пребывания в разреженной атмосфере, соответствующей высоте в 5 000 м, дало отрицательные результаты, выразившиеся в значительном ухудшении общего самочувствия, особенно по окончании опыта, с усилением деятельности кровообращения и дыхания во время опыта. В опытах Margaria (цитировано по Винтерштейну) вдыхание смесей, состоящих из воздуха с CO_2 , также не дало повышения выносливости во время пребывания на высоте. Однако если добавление углекислого газа ко вдыхаемому воздуху не только не улучшает состояния на высоте, а скорее ухудшает его, то, наоборот, искусственная дача кислорода нацело устраняет неблагоприятное действие разреженной атмосферы. Как показывают наблюдения Аполлонова, Стрельцова и др., а также Longbloed (11), при разрежениях в барокамере соответственно высотам в 5 000 и 6 000 м даже при вдыхании кислорода через открытую маску резко нарастает парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе и несколько увеличивается и парциальное давление CO_2 , но последнее все же ниже такового на земле. Несмотря на наличие в этих случаях гипоксии, самочувствие подопытных после подачи кислорода резко улучшается, вентиляция уменьшается, пульс и дыхание становятся реже, исчезает цианоз, работоспособность восстанавливается полностью. Эти исследования полностью согласуются с классическими исследованиями Р. Вер (12).

Так как добавление углекислого газа ко вдыхаемому воздуху дало отрицательные результаты при разрежениях соответственно высоте 5 000 м, то не было никаких оснований считать, что при больших степенях разрежения, когда давление кислорода в альвеолярном воздухе упадет еще ниже и тем самым усугубится отрицательное действие недостатка кислорода, добавление CO_2 в указанных концентрациях сыграет положительную роль в повышении организма. Высказанные соображения послужили мотивом к переходу к опытам при таких степенях разрежения,

пребывание в которых без искусственной подачи кислорода заведомо невозможно, по крайней мере для подавляющего большинства мало тренированных людей. Кроме того, важно было выяснить реакции организма при вдыхании не только чистого кислорода, но и смеси его с углекислым газом при таких степенях разрежения, при которых парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе приближалось бы к величинам, наблюдаемым при нормальном атмосферном давлении. По данным Longbloed, уже при разрежениях до 250 мм ртутного столба парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе во время подачи кислорода через открытую маску составляло 99 мм ртутного столба. Мы и начали проведение опытов с подачей кислорода при разрежениях в 267 мм ртутного столба соответственно высоте 8 000 м. Результаты опытов приведены в табл. 4.

При разрежениях до 267 и 198 мм ртутного столба, соответствующих высотам 8 000 и 10 000 м, парциальное давление вдыхаемого чистого кислорода¹ было равно соответственно 260 и 186—194 мм ртутного столба. Такое давление вдыхаемого кислорода обеспечивало высокое парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе. Оно колебалось в среднем около 180 мм ртутного столба на 8 000 м и 120 мм на 10 000 м. Эти величины парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе немного превышают значения, найденные Longbloed (99 мм ртутного столба при давлении 250 мм ртутного столба), что полностью находит свое объяснение в применении Longbloed открытой маски. Наши же подопытные дышали через вентиль, что можно идентифицировать с применением изолирующей кислородной маски открытого типа, когда во время дыхания полностью исключается засос атмосферного воздуха. Величины давлений углекислого газа в альвеолярном воздухе в этих случаях были ниже наблюдавшихся на 5 000 м во время дыхания атмосферным воздухом. Уменьшение давления углекислого газа в альвеолярном воздухе при дыхании чистым кислородом находили Winterstein и Longbloed, а артериальное уменьшение напряжения CO_2 на высоте 10 000 м — Rühl, Ruckert и Taddea (13).

У одного из наших подопытных вентиляция легких увеличилась по сравнению с вентиляцией при пребывании на высоте 5 000 м, у другого — вентиляция уменьшилась и давала цифры несколько ниже, чем даже на земле.

Сопоставление цифр вентиляции на разбираемых высотах и степени гипоксии определенно указывает на отсутствие какой-либо взаимозависимости между ними. В данном случае для объяснения наличия гипоксии не могут быть использованы указания Haldane, Henderson, Radlow и др., что гипоксия на высоте является результатом только гипервентиляции, вызванной недостатком кислорода. Парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе у наших подопытных было более высоким, чем на уровне земной поверхности. Rühl, Ruckert и Taddea при исследовании кислородного насыщения артериальной крови у подопытных во время пребывания в разреженной атмосфере соответственно высоте 10 000 м (200 мм ртутного столба) и при достаточном обеспечении кислородом в 5 случаях не нашли никакого изменения в артериальном насыщении кислородом по сравнению с данными исследований на земле, а в 5 случаях отметили ничтожное уменьшение и в 1 случае — повышение. Повидимому, на больших высотах при нормальном обеспечении организма кислородом играют роль другие факторы в уменьшении парциального давления SO_2 в альвеолярном воздухе. В этом отношении за-

¹ Процент чистого кислорода несколько колебался в зависимости от примеси к нему азота и составлял 97,5—98,5 смеси.

служивает быть отмеченным исследование Werzar (14) о значении для процесса дыхания так называемого «среднего положения» (*mittellage*) легких, благодаря которому одинаковая вентиляция не всегда имеет одинаковый вентиляционный эффект. Это зависит от так называемого «коэффициента вентиляции», т. е. от отношения объема дыхания к сумме остаточного и резервного воздуха. Если это отношение увеличивается, то и при мало измененной вентиляции получится гипервентиляционный эффект. Измеряя объем резервного воздуха при разрежении соответственно высоте в 10 000 м, Rühl, Ruckert и Taddea нашли его уменьшение при мало измененной вентиляции. На основании уменьшения «среднего положения» легких указанные авторы считают, что в их опытах имела место относительная гипервентиляция, которая послужила существенной причиной найденной ими гипокании. Наряду с этим они же говорят и о влиянии чисто физических факторов, из которых наибольшее значение имеет облегчение экспираторной фазы дыхательного процесса вследствие уменьшения сопротивления столбу выдыхаемого воздуха; в опытах с записью дыхания при разрежении до 200 мм ртутного столба авторы нашли укорочение продолжительности выдоха. По Rühl, Ruckert и Taddea, подобный облегченный и укороченный выдох, вследствие указанной относительной гипервентиляции, может сильно дополнить увеличенную отдачу углекислого газа.

Пульс на разбираемых высотах (8 000 и 10 000 м) явственно замедлен по сравнению с пребыванием на высоте 5 000 м, приближаясь к частоте пульса на земле. Количество дыханий не дает заметных изменений; pH и бикарбонаты мочи у 2 подопытных остались без изменений до и после пребывания в камере. У 3-го же наблюдались подщелочение мочи до 7,94 pH и значительное увеличение выделения бикарбонатов, что можно связать с усиленным выделением CO_2 из организма. Самочувствие подопытных во всех почти случаях было хорошим, за исключением одного, когда у испытуемого наблюдались боли в левом плече. Высокое парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе, несмотря на наличие гипокании, вполне обеспечивало нормальную жизнедеятельность на разбираемых высотах. Подтверждением последнего положения может служить и серия других наших опытов, показавших полную возможность выполнения в аналогичных условиях довольно большой физической работы (до 510 кг в 1 минуту) (15).

Хотя с точки зрения обеспечения хорошего состояния организма на высоте и не было никакой нужды в добавлении CO_2 ко вдыхаемому кислороду на этих высотах, тем не менее мы провели ряд опытов, причем углекислый газ добавлялся в количестве, обеспечивающем ее парциальное давление в 3,5 или 7,5 мм ртутного столба.

Рассмотрение результатов исследования при вдыхании смеси углекислого газа с кислородом и сравнение с данными при вдыхании чистого кислорода не дают заметной разницы в отношении вентиляции, частоты пульса и дыхания. Во всех случаях отмечается нарастание давления CO_2 в альвеолярном воздухе, но оно остается ниже величин, наблюдавшихся на уровне земной поверхности. Что касается давления кислорода в альвеолярном воздухе, то на высоте 8 000 м оно было больше, а на 10 000 м меньше, чем при дыхании только одним кислородом, и на обеих высотах было выше наблюдаемого в условиях нормального атмосферного давления. Никакой разницы в отношении самочувствия не удалось отметить. Оно оставалось попрежнему хорошим.

Мы считаем, что поскольку на этих высотах нет недостатка кислорода, то нет никакой необходимости и в добавлении углекислого газа ко вдыхаемому кислороду.

При разрежениях, соответствующих высотам в 11 000 и 12 000 м,

Т а б л

Испы- туемый	Высота в м Давление в мм ртутного столба	Вдыхаемая смесь. Парциальное давление в мм ртутного столба		Вентиляция, приве- денная к		Альвеолярное давле- ние в мм ртутного столба	
		O ₂	CO ₂	0° и 760 мм	0° и соотв. разреж.	O ₂	CO ₂
Б-к	8 000/267	260	0,25	3,58	10,2	—	21,2
»	8 000/267	260	0,25	3,44	9,79	—	—
»	8 000/267	260	0,80	3,50	9,90	173	20
»	8 000/267	256	3,5	3,40	9,67	185	23
П-ий	8 000/267	260	0,25	2,10	5,97	197	29,5
»	8 000/267	260	0,25	2,39	6,80	177	29,0
»	8 000/267	260	0,80	2,35	6,68	173	33,0
»	8 000/267	256	3,5	2,28	6,48	180	34,0
П-ов	10 000/198	192	0,25	1,67	6,41	105	29,5
»	10 000/198	185	7,5	2,34	8,96	112	31,5
В-к	10 000/188	194	0,5	2,91	11,16	120	24
»	10 000/198	182,5	0,5	2,12	8,14	122	20
»	10 000/198	186,5	3,5	—	—	115	28,5
П-ий	10 000/198	193	0,5	1,55	5,95	109,5	28,0
»	10 000/198	187,5	3,5	—	—	105	32,5
П-ов	11 000/169	160,5	0,25	1,48	6,65	90	26,0
»	11 000/169	152	10,00	2,55	11,46	88	26,5
Б-к	11 000/169	163,5	0,25	2,65	11,91	99	18
»	11 000/169	156,5	8,0	1,95	8,76	86,5	25
П-ий	11 000/169	164,5	0,5	—	—	86	32
»	11 000/169	163,5	0,5	1,11	4,99	88	27
»	11 000/169	155	8,5	1,14	5,12	83	32
П-в	12 000/145	142,5	0,1	1,85	9,69	77	17,5
В-к	12 000/146	139,5	0,5	1,47	7,7	75	18
»	12 000/146	133,0	7,0	1,23	6,45	70	23,5
»	12 000/146	134	7,5	0,96	5,03	—	—
»	12 000/145	134,5	6,0	1,67	8,75	72,5	21,5
П-ий	12 000/145	140,5	0,1	0,84	4,4	62	31,5
»	12 000/145	139,5	0,5	0,92	4,82	65,5	28,9
»	12 000/145	136,0	6,5	1,12	5,87	62	28,4
»	12 000/145	133	7,5	0,94	4,87	60	30,4
»	12 000/145	134	7,2	0,82	4,29	64	27,5
П-ий	13 000/124	121	0,5	0,93	5,7	46,5	25,0
»	13 000/124	121	0	0,86	5,24	45,5	26,0
»	13 000/124	121	0	1,30	7,97	48,5	24,5
»	13 000/124	114	6,0	0,97	5,94	45,5	26,5
»	13 000/124	114	6,0	1,18	7,23	43,0	28,0
П-ий	13 500/115	111,5	0	0,9	5,97	40,0	23,0
»	13 500/115	113,0	0	0,83	5,49	—	—
»	13 500/115	106,5	5,5	1,15	7,63	—	—
»	13 500/115	107,0	5,5	1,01	6,70	40,0	25,0
»	13 500/115	107,5	5,5	—	—	—	—

та 4

Пульс в 1 минуту	Дыхание в 1 минуту	pH мочи		Бикарбонаты		Примечание
		до	после	до	после	
84	16	—	—	0	18,2	
84	16	—	—	0	18,7	
80	16	5,4	7,9	1,6	45,2	
90	15	5,7	7,4	2,7	32	
72	15—14	—	—	—	0,8	
78	14	—	—	0	1,0	
74	16	—	—	1,35	1,35	
72	14	5,6	5,6	1,1	1,6	
84	20	—	—	2,2	2,41	
84	21	—	—	2,43	2,69	
90	15	5,8	7,3	2,18	16,7	
84	15	—	—	2,15	28,1	
84	13	—	—	3,78	57,0	
72	15	5,35	5,7	2,17	2,17	
72	15	—	—	4,04	4,8	Боль в левом плече
78	16	5,3	5,9	2,16	3,51	
78	17	5,2	5,8	2,7	3,7	
96	15	—	—	2,15	58,7	
90	15	5,3	7,0	2,11	12,66	
76	14	—	—	2,68	2,68	
84	15	—	—	2,1	2,1	
72	16	5,6	6,1	2,37	2,9	Ломота в мелких суставах
84	18	5,4	5,6	2,16	3,24	
84—84	14—14	5,4	7,3	1,62	18,61	
90—90—90	15—14—14	5,3	6,1	1,6	3,4	
90—90—90	16—15—16	7,4	7,5	41,0	28,0	
102—102	15—16	6,0	7,8	2,9	65,0	
78	14	6,3	6,8	2,93	7,47	
72	13	5,6	6,6	2,15	8,67	
84	17	5,7	7,6	2,4	16,7	
86	14	5,8	6,5	1,6	3,5	
84	15	6,4	7,1	8,0	17,5	Боли в шее, трудно дышать
102—90	16—16	6,3	7,8	9	60,0	
78—84—75	15—15—14	5,5	5,0	2,5	4,5	
90—84	14—15	5,4	5,6	1,5	2,1	
102—78—84	13—13—13	5,3	6,5	1,6	5,6	
84—84	18	5,5	7,6	1,6	43,8	
108	16	5,8	7,5	2,7	22,4	
72—76—64	16—15—13	5,3	5,6	1,0	2,3	
84	17	5,2	5,7	0,75	2,1	
96—95—90	17—18—18	5,5	7,0	3,4	8,4	
60	—	6,7	7,8	12,3	88,4	Зуд по телу, боли в голеностопном суставе
						Боли в локтевом суставе, быстро распространившиеся

отмечается дальнейшее падение парциального давления кислорода и углекислого газа в альвеолярном воздухе. Парциальное давление O_2 в альвеолярном воздухе составляло 86—90 мм ртутного столба на 11 000 м и 65—75 мм ртутного столба на 12 000 м. Величины парциального давления CO_2 в альвеолярном воздухе были ниже, чем на высотах в 8 000—10 000 м. *longblood* находил при разрежении до 11 000 м парциальное давление CO_2 в альвеолярном воздухе равным 31,3 мм, O_2 —71,3 мм ртутного столба. Последнее, как мы уже указывали, находит свое объяснение в применении им открытой маски. По сравнению с предыдущими высотами вентиляция уменьшилась, оставаясь сравнительно большой только в тех случаях, где на высоте наступали боли той или иной степени. Частота пульса и дыхания, как правило, оставалась в пределах, наблюдавшихся в опытах при предыдущих разрежениях. Со стороны рН и бикарбонатов мочи можно было отметить большее подщелочение, чем это имело место на высотах 8 000—10 000 м. Самочувствие, за исключением случаев появления болей, оставалось удовлетворительным. Таким образом, несмотря на вдыхание чистого кислорода, при пребывании в разреженной атмосфере, соответствующей высоте 12 000 м, уже имеет место недостаток кислорода и, судя по результатам исследования мочи (рН и бикарбонаты), налицо явления газового алкалоза. Если согласиться с мнением *Herlitzka*, что уменьшение вентиляции на высоте является следствием понижения возбудимости дыхательного центра из-за вымывания из организма

Таблица 5. Общее состояние, частота пульса и дыхания у экспериментатора

Высота в м	Давление в мм ртутного столба	Вдыхаемая смесь. Парциальное да- вление в мм ртутного столба		Пульс	Дыхание	Общее состояние
		O ₂	CO ₂	в 1 минуту		
13 000/124	121	0	96	21	Сильные боли в обоих луче- запястных суставах	
13 000/124	121	0	102	22	Легкий туман в голове, лег- кая боль в правом лучезапя- стном суставе	
13 000/124	121	0,5	102	—	Легкий туман в голове; мыш- цы ослабли, нет ни сил, ни желания встать со стула	
13 000/124	114	6	102	26	Зуд по телу, тяжесть в го- лове, темно в глазах	
13 500/115	111,5	0	108	17	Сильный зуд на коже жи- вота; туман в голове	
13 500/115	113,0	0	—	—	До подъема до 13 500 м не- выносимая боль в левой руке, тяжело дышать; по достиже- нии 13 500 м резкая испарина на лбу, висках, в подмышеч- ных впадинах, через 1 минуту пребывания на высоте обморок	
13 500/115	107	5,5	Колебани- я от 96 до 120	Колебани- я от 20 до 26	В последние минуты пребы- вания на высоте тяжесть в гру- ди, тяжело дышать	

углекислого газа и что добавление CO_2 ко вдыхаемому кислороду должно устранить это неблагоприятное явление, то уже с высоты 12 000 м следовало бы ожидать благоприятного эффекта от добавления к кислороду углекислого газа, причем в первую очередь в виде увеличения вентиляции.

В наших опытах добавление углекислого газа ко вдыхаемому кислороду в количествах, обеспечивающих парциальное давление его во вдыхаемой смеси от 6 до 10 мм ртутного столба, вызывало на высоте 11 000 и особенно 12 000 м уменьшение давления O_2 в альвеолярном воздухе. Парциальное давление CO_2 в альвеолярном воздухе было в большинстве случаев увеличено. Вентиляция на 12 000 м при вдыхании смеси O_2 и CO_2 немного увеличилась лишь в 2 случаях, в 4 же случаях даже уменьшилась.

Число пульсовых ударов и частота дыхания нарастали по сравнению с пульсом и дыханием при пользовании на высоте чистым кислородом. рН и бикарбонаты мочи после пребывания на высоте 12 000 м заметно увеличились в большинстве случаев, причем выделение с мочой бикарбонатов увеличилось даже у подопытного, у которого до этого держалось довольно стойкое постоянство их в моче до и после пребывания в камере.

Улучшений в субъективном состоянии не наблюдалось, появление же более имело место как при вдыхании чистого кислорода, так и при вдыхании смеси кислорода с углекислым газом.

Обнаруженное в опытах понижение парциального давления O_2 в альвеолярном воздухе с уменьшением вентиляции должно расцениваться как неблагоприятная реакция организма на добавление CO_2 ко вдыхаемому кислороду. Об этом же свидетельствует учащение сердечной деятельности и дыхания, с помощью которых организм стремится компенсировать возросший недостаток кислорода во вдыхаемом воздухе.

Исследования, проведенные во время пребывания в барокамере при разрежениях до 124 и 115 мм ртутного столба (соответственно высотам 13 000 и 13 500 м), нам удалось провести, к сожалению, лишь на одном подопытном (не считая самонаблюдений экспериментатора). Двое других подопытных отказались от подъемов выше 12 000 м. Причиной их отказа от подъемов на высоты больше 12 000 м послужило в основном появление периодических болей, резко нарушавших общее самочувствие на высоте (табл. 5).

Помимо появления болей, на высоте в 13 000 и 13 500 м отмечалось и значительное ухудшение общего состояния. Оно выражалось в переходящих «потемнениях в глазах», в значительном уменьшении мышечной силы, в жалобах на наличие «тумана в голове», тяжести в груди, неуверенности в действиях, понижения сообразительности, замедления мыслительных процессов и т. д.

Резкие нарушения общего самочувствия как у испытуемого, так и у экспериментатора не давали полностью провести все опыты при разрежении в 115 мм ртутного столба. Собранный материал все же достаточно характеризует картину изменения в организме как при вдыхании чистого кислорода, так и смеси кислорода с углекислым газом.

При вдыхании кислорода, парциальное давление которого во вдыхаемом воздухе составляло 121 мм ртутного столба на высоте в 13 000 м и 112 мм ртутного столба (в среднем) на высоте в 13 500 мм, парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе составляло минимум 45 мм ртутного столба на высоте в 13 000 м и 40,5 мм ртутного столба на высоте 13 500 м. Longblood при пользовании кислородным прибором с открытой маской и при подаче кислорода в количестве 6 л (приведенных к нормальному давлению) в 1 минуту, определяя давление газов в альвеолярном воздухе по методу Гендерсон-Пристли, нашел, что при разрежении до

124 мм ртутного столба парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе составляло 42,2 мм, а один раз даже 27,5 мм ртутного столба. При большей степени разрежения Longblood не проводил опытов, считая разрежение до 124 мм ртутного столба предельным. Парциальное давление CO_2 в альвеолярном воздухе в наших опытах падало до 24,5 мм ртутного столба на 13 000 м и до 23,0 мм ртутного столба на 13 500 м. По Longblood, при разрежении до 124 мм ртутного столба парциальное давление углекислого газа составляло минимум 27,7 мм ртутного столба.

Несмотря на более низкое парциальное давление CO_2 в альвеолярном воздухе, начиная с высоты 13 000 м, вентиляция и при дыхании чистым кислородом заметно увеличилась по сравнению с высотой 12 000 м, частота же дыхания почти не изменилась. Нами ни разу не было отмечено факта, о котором сообщает Cornelli (16), что во время пребывания подопытного в барокамере под давлением в 115 мм ртутного столба при вдыхании чистого кислорода наступают длительные дыхательные паузы, затягивающиеся настолько, что все время приходится напоминать подопытному о необходимости дышать.

Количество пульсовых ударов в отличие от такового во время пребывания на более низких высотах отличается большим непостоянством. За короткое время частота пульса меняется в довольно значительных пределах и в среднем немного увеличена. Несколько особняком стоит замедление пульса в одном из опытов на 13 500 м. В этом опыте сразу по достижении высоты у подопытного появились боли в голеностопном суставе. Не исключена возможность связи замедления пульса с наличием болей, тем более что у этого же подопытного отмечено резкое замедление пульса на высоте 13 500 м и в другом случае появление болей в локтевом суставе, болей настолько сильных, что опыт пришлось прервать.

pH мочи и выделение с мочой бикарбонатов на этих высотах оставались мало измененными по сравнению с их величинами перед опытом. Исключение составляли первые подъемы на указанные высоты, которые вызывали у испытуемого чувство некоторого беспокойства перед опытом, тем более что остальные подопытные отказались от подъемов на высоты более 12 000 м. Кроме того, первое пребывание на 13 000 м сопровождалось резкими болями в животе, а на 13 500 м зудом по всей поверхности тела. В обоих этих случаях отмечено подщелочение мочи и увеличение выделения в ней бикарбонатов.

При пользовании на высоте для дыхания смесью кислорода с углекислым газом в количестве, обеспечивающем 6 мм давления ее на высоте 13 000 м и 5,5 мм на высоте 13 500 м, увеличение вентиляции отмечалось только на высоте 13 500 м. На высоте 13 000 м она почти не изменилась и была такой же, как и при дыхании чистым кислородом. Парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе при дыхании смесью CO_2 несколько уменьшилось. Парциальное же давление углекислого газа в альвеолярном воздухе увеличилось, но на высоте в 13 500 м это увеличение давления CO_2 не сопровождалось уменьшением давления кислорода. Частота дыхания была увеличена. Частота пульса осталась лабильной в той же степени, как и при дыхании одним кислородом.

pH мочи после опыта с дыханием на высоте смесью кислорода с углекислым газом, как правило, сдвигался в щелочную сторону больше, чем в опытах с дыханием чистым кислородом. Это обстоятельство говорит о том, что с мочой в этом случае организмом выделяется большее количество щелочных продуктов, одним из которых являются бикарбонаты; действительно, в опытах с дыханием смесью O_2 и CO_2 выделение бикарбонатов с мочой несколько больше, чем в контрольных опытах.

Приведенный нами материал, полученный в опытах во время пребывания в разреженной атмосфере соответственно высотам 13 000 и 13 500 м

говорит и здесь не в пользу добавления CO_2 ко вдыхаемому кислороду для повышения выносливости на высоте. Gemelli (17) видит в значительно выраженной гипокапнии на больших высотах уменьшение стимула для возбуждения дыхательного центра и нарушение саморегуляции легочной вентиляции, что выражается, по его мнению, в уменьшении вентиляции легких и в наступлении периодических апное при дыхании чистым кислородом. Как мы указывали выше, апное ни разу нами не наблюдалось: что касается уменьшения вентиляции, то это действительно имело место, но на тех высотах, где парциальное давление O_2 в альвеолярном воздухе было еще достаточно высоко (12 000 м). При пребывании же на высоте 13 000 и 13 500 м, где недостаток кислорода выражен в значительной степени и налицо дальнейшее снижение парциального давления CO_2 в альвеолярном воздухе, гесп. увеличение гипокапнии, уменьшения вентиляции не происходило: наоборот, мы наблюдали ее увеличение. Отмеченный факт свидетельствует о том, что дыхательный центр не находится в состоянии угнетения и, несмотря на гипокапнию, при дыхании чистым O_2 реагирует на недостаток кислорода увеличением вентиляции. Исходя из положения о сохранении возбудимости дыхательного центра на больших высотах, мы считаем, что добавление CO_2 излишне, тем более, что с добавлением CO_2 ко вдыхаемому кислороду чаще имеет место уменьшение парциального давления его в альвеолярном воздухе. С этим согласуется мнение Longblond, который полагает, что в отличие от уровня земли, где углекислый газ является возбуждателем дыхательного центра, на высоте с уменьшением его давления это не имеет места. Фактором, возбуждающим дыхательный центр на высоте, является пониженное давление O_2 в альвеолярном воздухе.

При пользовании на высотах 13 000 и 13 500 м смесью кислорода с углекислым газом мы вправе были ожидать менее выраженные симптомы газового алкалоза (щелочность мочи, гипокапния), чем при дыхании чистым кислородом. Увеличенное поступление CO_2 со вдыхаемым кислородом, казалось бы, должно было повысить напряжение CO_2 крови и тем самым способствовать сохранению бикарбонатов в организме. На самом же деле выделение бикарбонатов с мочой увеличилось и лишь незначительно увеличено парциальное давление CO_2 в альвеолярном воздухе.

И, наконец, мы не могли отметить повышения работоспособности во время пребывания в сильно разреженной атмосфере после добавления CO_2 ко вдыхаемому кислороду. Самочувствие на предельной высоте оставалось значительно нарушенным как при дыхании чистым кислородом, так и при дыхании смесью из кислорода и углекислого газа. При этом и частота пульса оставалась столь же лабильной, как и при дыхании чистым O_2 . Никакого влияния не имело добавление углекислого газа и на появление болей: последние появлялись на высоте почти одинаковое количество раз как при дыхании чистым кислородом, так и при дыхании смесью O_2 с CO_2 .

В ы в о д ы

1. При пребывании в разреженной атмосфере в условиях барокамеры с искусственной подачей кислорода было найдено постепенное уменьшение парциального давления кислорода и углекислого газа в альвеолярном воздухе. На высоте в 13 500 м (атм. давл. 115 мм ртутного столба) парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе составляло 40 мм и соответственно для углекислого газа — 23 мм ртутного столба.
2. Парциальное давление CO_2 в альвеолярном воздухе понижено и в том случае, когда парциальное давление O_2 в альвеолярном воздухе на высоте равно 100 мм и выше ртутного столба.
3. По мере увеличения разрежения до 145 мм (соответствует высоте

в 12 000 м) вентиляция легких уменьшается с тем, чтобы при больших степенях разрежения начать нарастать, несмотря на увеличивающуюся гипоканию. Обычное объяснение развития гипокании на высоте увеличением вентиляции не подтверждается для высот с давлением ниже 200 мм ртутного столба.

4. При вдыхании на высоте чистого кислорода, обеспечивающего парциальное давление в альвеолярном воздухе, почти равное нормальному, не было найдено сколько-либо заметных изменений со стороны общего самочувствия, частоты пульса, дыхания, а также реакции мочи и выделения с ней бикарбонатов. При снижении парциального давления кислорода ниже 80 мм ртутного столба (высоты в 12 000 м и выше) отмечается ухудшение общего состояния, учащение и лабильность пульса, а также сдвиг реакции мочи в щелочную сторону и увеличение выделения бикарбонатов.

5. Добавление к кислороду углекислого газа в количестве, обеспечивающем его парциальное давление во вдыхаемом воздухе до 8 мм ртутного столба, не вызывает со стороны организма заметной благоприятной реакции на высотах, где парциальное давление O_2 в альвеолярном воздухе близко к его значениям на земле. На больших высотах добавление к кислороду углекислоты не улучшает самочувствия, вызывает учащение пульса и дыхания, не увеличивает вентиляции легких, в большинстве случаев снижает парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе и, наконец (на предельных высотах), увеличивает щелочность мочи и выделение бикарбонатов.

6. Все это убеждает во мнении, что нет достаточных оснований к добавлению ко вдыхаемому кислороду углекислого газа с целью повышения выносливости на высоте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mosso, Der Mensch auf den Hochalpen, 1899. — 2. Цит. по Herlitzka, Riv. aeronautica, 1934. — 3. Цит. по Winterstein, Acta aerophysiologicala, 7, F. II, 1933. — 4. Herlitzka, Arch. di fisiol., XXIV, 1926. — 5. Barcroft, Die Atmungs-funktion des Blutes, 1927. — 6. Haldane, Respiration, London, 1927. — 7. Henderson and Radlow, Amer. Journ. Physiol., CI, 1932. — 8. Ewig und Hunsberg, Zeitschr. klin. Med., 115, 5/6. — 9. Владимиров, Милушкович, Риккль и Эпштейн, Бюллетень ВИЭМ, № 1, 1936. — 10. Аполлонов, Стрельцов и др., Действие разрежений атмосферы на организм, рукопись, 1934. — 11. Jongbloed, Cinquième Congrès International de la Navigation aërienne, 1930. — 12. Bert P., La pression atmosphérique, 1878. — 13. Ruhl, Ruckert und Taddea, Ztschr. exp. Med., 98, 1936. — 14. Werzar, Pflug. Arch., 232, 1933. — 15. Аполлонов и Миролюбов, В. С. Д., № 4, 1937. — 16. Cornelli, L'Ala d'Italia, 4—9—36, 1936. — 17. Gemelli, Wien. klin. Wschr., 77, 1936.

DIE EINWIRKUNG DES VERWEILENS AUF GROSSEN HÖHEN AUF DEN ORGANISMUS MIT UND OHNE ZUSATZ VON KOHLENSÄURE ZU DER ATEMLUFT

W. G. Miroljubow und A. P. Apollonow

Aus der Physiologischen Abteilung (Vorst.: D. E. Rosenblum) d. Instituts f. Flieger-Medizin, Moskau

Die Verfasser haben in einer Reihe von Untersuchungen geprüft, inwieweit der Zusatz von Kohlensäure zur Atemluft für die Steigerung der Ausdauer von Fliegern beim Verweilen auf grossen Höhen zweckmässig ist.

Die Versuche wurden in einer Barokammer ausgeführt bei Luftverdünnungen, die den Höhen von 5, 8, 10, 11, 12, 13 u. 13, 5 Tausend Meter entsprachen.

chen. Auf der Höhe von 8 000 Meter und darüber wurde den Versuchspersonen zum Atmen entweder reiner Sauerstoff geboten oder Sauerstoff-Kohlensäure-Gemische mit CO_2 -Partialdrucken von 3,5 bis 8,5 mm Hg. Es wurden untersucht: die respiratorische Ventilation, die Zusammensetzung der Alveolarluft, Puls- und Atemfrequenz, pH und Bicarbonatgehalt des Harns, sowie das Verhalten und Allgemeinbefinden der Probanden vor, während und nach der Untersuchung. Es wurde festgestellt, dass der Partialdruck des Sauerstoffs und der Kohlensäure in der Alveolarluft in dem Masse sank, wie die Luftverdünnung in der Barokammer zunahm; dabei ist der CO_2 -Partialdruck auch dann verringert, wenn der Partialdruck an O_2 in der Alveolarluft während des Verweilens auf grosser Höhe 100 mm Hg oder mehr beträgt. Die respiratorische Ventilation nahm ab bis zu einem Druck von 145 mm Hg; bei höheren Graden der Luftverdünnung stieg die Ventilation trotz zunehmender Hypokapnie an. Bei einem Luftdruck von weniger als 145 mm Hg wurde eine bedeutende Abnahme des C_2 -Partialdrucks in der Alveolarluft verzeichnet.

Diese Erscheinung ging einher mit Verschlimmerung des Allgemeinbefindens, erhöhter Frequenz und Labilität des Pulsschlags, sowie mit Verschiebung der Reaktion des Harns nach der alkalischen Richtung und vermehrter Bicarbonatausscheidung. Bei den Verdünnungsgraden, bei denen der O_2 -Partialdruck in der Alveolarluft nicht wesentlich von den Werten abweicht, die man an der Erdoberfläche findet, war der Zusatz von Kohlensäure zum Sauerstoff für den Organismus fast ohne Belang. Bei stärkeren Verdünnungsgraden führte der Zusatz von CO_2 eine Reihe von unerwünschten Reaktionen herbei: Puls- und Atemfrequenz stiegen an, in den meisten Fällen nahm der Partiladruk des Sauerstoffs in der Alveolarluft ab, auf den äussersten Höhen stieg ferner die Harnalkalität und die Bikarbonatausscheidung an.

Verfasser ziehen den Schluss, dass kein triftiger Grund vorliegt, zu dem einzuatmenden Sauerstoff Kohlensäure zuzusetzen, in der Absicht die Ausdauer des menschlichen Organismus beim Verweilen auf grossen Höhen zu steigern.

ВЛИЯНИЕ МЯСНОГО РАЦИОНА НА ГЛИКОГЕН И МОЛОЧНУЮ КИСЛОТУ У МЫШЕЙ В ПОКОЕ И ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТЕ

*Л. М. Макаревич-Гальперин при участии
лаборанта В. Климова*

Из кафедры биохимии санитарно-гигиенического
факультета (зав. — проф. С. И. Винокуров) Харь-
ковского медицинского института

Поступила в редакцию 1.VIII.1937 г.

Обеспечение организма углеводами и максимальное сохранение углеводных запасов являются одними из основных биохимических факторов длительного сохранения работоспособности при физической работе. Хотя углеводы не являются единственным источником энергии при мышечном сокращении, все же, согласно последним данным Jokl (1), истощение крыс при физической работе наступает тогда, когда исчерпываются запасы гликогена, причем количество креатинофосфорной кислоты может быть в это время даже повышенным. В пользу выдающейся роли углеводов в поддержании работоспособности организма говорят также многочисленные исследования о благоприятном влиянии повышенного введения углеводов при физической работе [Schumburg (2), Henderson и Haggard (3), Edwards, Tulbot и Dill (4), Винокуров с сотрудниками (5) и др.].

Различные этапы углеводного обмена находятся в ясной зависимости от характера пищи. Так, например, исследования Домонтович (6) показали, что при пероральном введении крысам молочной кислоты в печени количество гликогена увеличивается только при условии, если крысы находились на рационе, в котором значительное место занимает мясо. У ангиостомированных собак в опытах того же автора задержка печенью молочной кислоты из воротной вены также была наиболее ярко выражена при мясном рационе.

Возможная роль белков и их ингредиентов на содержание гликогена вытекает также из работы Wilson и Lewis (7), которые кормили животных желатиной, казеином и аланином и показали, что при этом гликогена образуется больше, чем тогда, когда они кормили животных гликогеном и глютаминовой кислотой.

Мы задались целью проследить влияние мясного рациона на содержание гликогена и молочной кислоты в организме до и после физической работы, т. е. в тех условиях, когда ожидаемый биохимический эффект должен благоприятно сказаться на работоспособности.

Методика

Для анализа тканей мы воспользовались методикой Margaria и Edwards (8), которые замораживали мышей целиком в жидком воздухе, растирали их, и из полученной кашицы брали определенные навески для исследования.

При таком взятии средней пробы получается представление о суммарном содержании того или иного вещества во всем организме и исключается возможность влияния перераспределения при обособленном исследовании отдельных органов, например, печени, мышц и т. п.

Опытными животными служили у нас белые мыши, преимущественно самцы, весом 18—20 г, которые на протяжении 15—20 дней находились на определенном рационе. Мыши делились на две группы. Одна группа была на рационе, который состоял из 40 частей мяса, 57 частей крахмала, 3 частей солевой смеси и 4 частей рыбьего жира. Рацион другой группы состоял из овса, хлеба, молока и рыбьего жира. Мышей, находившихся на первом рационе, мы в дальнейшем будем называть «мясными», а на втором — «общими».

За 18 часов до опыта пища забиралась. Для устранения влияния на содержание гликогена сезонного фактора (Макаревич-Гальперин¹⁾ все опыты проведены в одно время года. Мыши исследовались в покое, после работы и после 10-минутной реституции. Физическая работа мышей достигалась по методике Margaria и Edwards следующим образом: мышь помещалась на медную тарелку, смоченную водой, и накрывалась сверху стеклянным колпаком. Один электрод от катушки Дюбуа-Раймонда прикреплялся к хвосту мыши, а другой — к тарелке. Ток пропусклся от 4-вольтового аккумулятора, частота ударов регулировалась метрономом (25—27 ударов в минуту). Расстояние катушки — 2 см. Ток пропусклся в течение 2—4 минут. При пропускании тока мышь прыгала и бегала по тарелке и через 2—4 минуты настолько утомлялась, что не могла больше двигаться. Реституция достигалась тем, что мыши оставались в покойном состоянии в течение 10 минут после окончания работы.

Все мыши замораживались погружением целого животного в стакан с жидким воздухом, растирались в порошок, который размешивался, и из общей массы брались определенные навески для определения молочной кислоты и гликогена. Молочную кислоту мы определяли по методу Lehnartz (9), а гликоген — по Pfluger в микромодификации.

Экспериментальные данные

Данные наших исследований приведены в табл. 1. Из таблицы видно, что количество гликогена в покое у «мясных» мышей (минимум 280⁰/₀, максимум 405 мг⁰/₀, в среднем 327 мг⁰/₀) выше, чем у «общих» (минимум 181 мг⁰/₀, максимум 274 мг⁰/₀, в среднем 207 мг⁰/₀). Количество же молочной кислоты в покое не зависит от рациона (при мясном рационе: минимум 45 мг⁰/₀, максимум 72 мг⁰/₀, в среднем 61 мг⁰/₀; при общем рационе: минимум 52 мг⁰/₀, максимум 65 мг⁰/₀, в среднем 58 мг⁰/₀). В соответствии с этим содержание гликогена у «мясных» мышей после работы выше (минимум 136 мг⁰/₀, максимум 285 мг⁰/₀, в среднем 172 мг⁰/₀), чем у «общих» (минимум 88 мг⁰/₀, максимум 133 мг⁰/₀, в среднем 107 мг⁰/₀), хотя уменьшение наблюдалось у обеих групп крыс.

После 10-минутной реституции также видно преимущество «мясных» мышей в этом отношении («мясные» мыши: минимум 184 мг⁰/₀, максимум 400 мг⁰/₀, в среднем 261 мг⁰/₀; «общие» мыши: минимум 97 мг⁰/₀, максимум 198 мг⁰/₀, в среднем 152 мг⁰/₀).

Количество молочной кислоты в покое не зависит от рациона, но, увеличиваясь после работы, оно достигает большей величины у «мясных» мышей (144 мг⁰/₀), чем у «общих» (98 мг⁰/₀), при этом у «мясных» мышей образуется по сравнению с покоем 83 мг⁰/₀, а у «общих» — только 40 мг⁰/₀. Очевидно, это связано с большим запасом и большим расходом гликогена у «мясных» мышей.

Различные интенсивности расходования и восстановления гликогена, образования и исчезновения молочной кислоты под влиянием работы и после реституции становятся более наглядными при сопоставлении в табл. 2 результатов приведенных исследований.

Во время 10-минутной реституции у «мясных» мышей восстанавливается гликогена больше (89 мг⁰/₀), чем у «общих» (45 мг⁰/₀). Молочной кислоты исчезает в период реституции больше у «мясных» мышей (49 мг⁰/₀), чем у «общих» (20 мг⁰/₀). Таким образом, во время 10-минутной реституции у «мясных» крыс восстанавливается на 100 г веса в 1 минуту 8,9 мг, у «общих» — 4,5 мг. Если у «мясных» исчезает за тот же срок молочной кислоты 4,9 мг, то у «общих» всего — 2 мг. Следовательно, и скорость восстановления гликогена, и скорость удаления молочной кислоты у мышей на мясном рационе больше, чем у мышей на обычном рационе.

¹ Данные еще не опубликованы.

Таблица 1. Содержание гликогена и молочной кислоты в организме белых мышей в покое, работе и после реституции в мг% при мясном и общем рационе

Дата	Покой				Работа				Реституция			
	гликоген		молочная кислота		гликоген		молочная кислота		гликоген		молочная кислота	
	мясной рацион	общий рацион	мясной рацион	общий рацион	мясной рацион	общий рацион	мясной рацион	общий рацион	мясной рацион	общий рацион	мясной рацион	общий рацион
1.VI	283	274	60	62	150	106	169	103	230	152	60	64
7.VI	337	192	45	65	285	100	133	75	214	116	94	89
19.VI	405	210	62	56	183	120	164	83	250	168	68	67
25.VI	316	181	61	60	160	88	133	120	380	180	116	99
1.VII	280	181	64	52	136	100	133	86	400	180	116	99
7.VII	314	212	72	59	137	133	142	109	220	133	104	80
9.VII	360	200	65	52	150		129		184	97	116	103
									184	141	98	77
									—	160	—	64
									—	—	—	—
Среднее . .	327	207	61	58	172	107	144	98	261	152	95	78

Таблица 2. Средние цифры. Содержание гликогена и молочной кислоты при различных рационах в покое, после работы и реституции

Гликоген								Мясной рацион	Общий рацион
В покое								327	207
После работы								172	107
» реституции								201	152
Израсходовано во время работы								155	100
Восстановилось во время реституции								89	45
В процентах к израсходованному во время работы								57	45
Молочная кислота								Мясной рацион	Общий рацион
В покое								61	58
После работы								144	98
» реституции								95	78
Образовалось во время работы								83	40
Исчезло во время реституции								49	20
В процентах к образовавшейся во время работы								59	50

Без одновременного изучения газообмена нельзя определить в процессе удаления молочной кислоты удельный вес ее окисления и ресинтеза. Однако сопоставление количеств гликогена и молочной кислоты показы-

вает, что ресинтез гликогена во время реституции осуществляется не только за счет молочной кислоты.

Преимущество мясного рациона в смысле ускоренного удаления молочной кислоты замечательно еще тем, что, по данным Ryabuschinsky (10), чем больше образуется молочной кислоты, тем медленнее происходит ее удаление. В наших же опытах при мясном рационе, несмотря на большее образование молочной кислоты, скорость ее удаления тоже большая.

Выводы

1. Содержание гликогена в покое у мышей на мясном рационе выше, чем у мышей, питающихся хлебом и молоком. Количество молочной кислоты в этих условиях не зависит от рациона.

2. Во время работы у «мясных» мышей расходуется гликогена и образуется молочной кислоты больше, чем у «хлебо-молочных». При этом остается гликогена у «мясных» мышей больше, чем у «хлебо-молочных».

3. В период 10-минутной реституции у «мясных» мышей исчезает молочная кислота и восстанавливается гликоген быстрее, чем у «хлебо-молочных».

ЛИТЕРАТУРА

1. J o k l, Pfl. Arch., 233, 687, 1933; Klin. Wschr., Nr. 32, 1935. — 2. S c h u m b u r g, Ztschr. Diätet. u. physik. Ther., 2, 1899. — 3. H e n d e r s o n a n d H a g g a r d, Am. Journ. Phys., 72, 277, 1925. — 4. D i l l, E d w a r d s a. T a l b o t, Journ. of Phys., 77, 49, 1933. — 5. В и н о к у р о в и с о т р., Проблемы харчування, № 2, 1934. — 6. Д о м о н т о в и ч, Проблеми харчування, № 2, 1933; Врачебн. дело, № 12, 1935. — 7. W i l s o n a. L e w i s, Journ. Biol. Chem., 85, 559, 1930. — 8. M a r g a r i a a. E d w a r d s, Am. Journ. Phys., 107, 3, 1934. — 9. L e h n a r t z, Zeitschr. phys. Chem., 179, 1, 1928. — 10. R j a b u s c h i n s k i, Bioch. Zeitschr., 193, 161, 1928.

EINFLUSS EINER FLEISCHRATION AUF DEN GLYKOGEN- UND MILCHSÄUREGEHALT VON MÄUSEN IM RUHEZUSTAND UND BEI KÖRPERLICHER ARBEIT

L. M. Makarewitsch-Galperin

mit technischer Assistenz von W. Klimow

Aus dem biochemischen Laboratorium (Vorst:
Prof. S. Winokurov) d. Hygienischen Fakultäts
d. Medizinischen Instituts, Charkow

1. Der Glykogengehalt im Ruhezustand ist bei Mäusen, die eine Fleischration erhalten, höher als bei solchen, die mit Brot und Milch ernährt werden. Der Milchsäuregehalt ist bei denselben Bedingungen unabhängig von der Diät.

2. Während der Arbeit wird bei den «Fleisch»-Mäusen mehr Glykogen verbraucht und mehr Milchsäure gebildet, als bei den «Brot-Milch»-Mäusen. Dabei hinterbleibt bei den «Fleisch»-Mäusen mehr Glykogen als bei den «Brot- u. Milch»-Mäusen.

3. Während einer 10 Minuten langen Restitutionsperiode geht der Schwund der Milchsäure und die Rückbildung von Glykogen bei den «Fleisch»-Mäusen mit grösserer Geschwindigkeit vor sich als bei den «Brot- u. Milch»-Mäusen.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О КОМБИНИРОВАННОМ
ДЕЙСТВИИ CO и H₂S

И. Я. Штрум

Из токсикологической лаборатории Ленинград-
ского института гигиены труда и профзаболеваний

Поступила в редакцию 28.VII.1937 г.

Вопросу о комбинированном действии ядовитых паров и газов стали уделять за последнее десятилетие большое внимание, и в литературе уже появились значительное количество работ, посвященных этому вопросу (Wirth, Hofer, Zeehuisen, Tischer, Штессель и др.).

Несмотря на сравнительно большую литературу по вопросу о комбинировании действия ядов, долгое время не было ни единообразной методики, ни надлежащей терминологии для определения разных форм комбинированного действия ядов. Примером может быть введенный Fühner термин «потенцирование», в который еще и в настоящее время разные авторы вкладывают неодинаковое содержание. Одни понимают под потенцированием действие двух ядов в одном направлении. Другие под этим термином понимают суммирование действия двух ядов. Третьи, наконец, считают потенцированием такое взаимодействие двух ядов (и это толкование термина является наиболее принятым), когда добавление одного яда к другому усиливает его действие в большей степени, чем этот добавленный яд мог бы влиять, если бы он действовал в данном количестве самостоятельно.

Причиной такого разнообразия толкований было то, что в методике определения комбинированного действия ядов отсутствовал точный математический принцип. Большую ясность в разрешении этого вопроса внес графический метод, предложенный Frei и разработанный и усовершенствованный Loewe.

Frei построил свою диаграмму так, что на обеих осях координат откладывал концентрации двух ядов, вызывающие один и тот же произвольно выбранный эффект. Loewe назвал эту диаграмму изоболческой.

Но так как дозы двух ядов, вызывающие одинаковый эффект, нередко выражаются разными по величине единицами (например, доза одного яда — в миллиграммах, а доза другого — в деци-, а иногда и в граммах), то построение такой диаграммы может оказаться затруднительным, так как одна координата может оказаться в 10, 100 и больше раз длиннее другой. Изодинамическая диаграмма Loewe удачно устраняет это неудобство тем, что на обеих осях координат откладываются равные по величине отрезки, выражающие собой 100% дозы каждого яда, вызывающей одинаковый условно выбранный эффект. Изоболы Loewe — это линии, соединяющие концы обеих координат. Каждая изобола соединяет точки одинакового действия суммы двух ядов. Таких изобол может быть много, они могут быть разной формы, в зависимости от характера комбинированного действия ядов. Например, прямая, соединяющая концы координат, в том случае, когда между дозой каждого из компонентов и эффектом действия существует линейная зависимость, будет изоболой простой аддитивности. Совершенно очевидно, что каждая точка на этой изоболе будет представлять собой сумму двух доз обоих ядов, равную 100%. Кривая, проходящая ближе к осям координат, может указывать на синергизм, потенцирование действия, а именно в том случае, когда опять-таки между дозой каждого из компонентов и действием его существует линейная зависимость.

Любая точка на этой кривой будет обозначать сумму доз обоих ядов, меньшую 100%, например, 50% яда A + 30% яда B дают тот же эффект, что и 100% каждого из этих ядов в отдельности.

Большой теоретический интерес представляет изучение комбинированного действия различных удушающих газов (мы имеем в виду терминологию Henderson и Haggard). В частности, комбинация CO и H₂S представляет большой практический интерес, так как эти газы встречаются часто вместе в металлургической промышленности. Комбинированному действию их посвящена только работа Hofer. Но так как она была выполнена еще до опубликования в печати графического метода Loewe, она страдает методической неточностью, а выводы из нее о потенцировании действия этих ядов совсем не обоснованы.

Лазарев попытался разместить результаты опытов Hofer на изодинамической диаграмме. Сделать это было очень трудно, так как Hofer не установил точно смертельных концентраций и времени наступления смерти: он добавлял яд в банку с мышами, если предыдущая концентрация не давала смерти. Полученная Лазаревым диаграмма никак не может свидетельствовать в пользу потенцирования, в лучшем случае можно говорить о простом суммировании. Hofer же основывает свое заключение о потенцировании главным образом на том, что 0,5% CO + 0,04% H₂S вызывали за 10 минут смерть у 4 мышей из 5, в то время как каждый из этих газов в отдельности в указанной концентрации за 10 минут смерти не вызывал. Совершенно очевидно, что на основании этого опыта нет возможности сделать вывод о потенцировании. Об этом можно было бы говорить только в том случае, если бы эти 0,5% CO были, например, меньше 50% смертельной концентрации CO, а 0,04% H₂S были бы не больше 50% смертельной дозы H₂S при той же 10-минутной экспозиции.

Мы поставили две серии опытов по изучению комбинированного действия CO и H₂S.

Первая серия. Критерием в этой серии опытов мы взяли такие концентрации CO и H₂S, которые вызывают у белых мышей смерть в 30 минут. Для установления этих концентраций мы применили следующую методику.

В баллон емкостью в 20 л помещали 4 мышей и вводили определенное количество CO по расчету. Через несколько минут после введения газа брали пробу воздуха из баллона и в химической лаборатории исследовали концентрацию яда в воздухе баллона. Баллон находился все время в горизонтальном положении и время от времени покачивался для более равномерного распределения яда в нем.

Подбирая соответствующие концентрации, мы вскоре установили, что концентрация в 0,56—0,6 об. % CO дает искомый эффект, причем по-

Таблица 1. Опыты по установлению концентрации CO, вызывающей смерть у белых мышей при 30-минутной экспозиции

№ опыта	Вес мышей в г				Заданное количество CO в см ³	CO в об. %	Количество погибших мышей	Количество сомнительных результатов	Количество выживших мышей	Результат
	1	2	3	4						
2	11	13	13	15	150	0,15	0	—	4	—
7	20	28	24	19	200	0,4	1	1	2	—
10	18	23	22	30	225	0,45	2	1	1	+
5	20	27	23	24	250	0,5	4	—	0	+
15	25	24	18	18	250	0,5	1	1	2	—
19	19	20	19	16	300	0,53	2	—	2	+
24	19	19	18	18	300	0,56	2	1	1	+
26	20	20	20	15	300	0,56	2	1	1	+
23	19	26	19	18	325	0,6	4	0	0	+

ложительным мы считали результат в том случае, если из 4 мышей погибло 2 и более, отрицательным — когда погибло меньше 2. Всего таких опытов (по 4 мыши в каждом) проделано 26.

В табл. 1 приведены некоторые из опытов, из которых видно, что концентрация CO в 0,56—0,6% является такой именно концентрацией, которая вызывает смерть у белых мышей в 30 минут.

Аналогично были поставлены опыты с H_2S , причем сероводород выделялся из газометра в баллон при помощи насыщенной сероводородной воды. Мы установили, что искомая концентрация H_2S , вызывающая смерть белых мышей в течение 30 минут, лежит в пределах 1,5—1,6 мг/л.

Таких опытов (по 4 мыши в каждом) было проведено 21. Некоторые из них приведены в табл. 2.

Таблица 2. Опыты по установлению концентрации H_2S , вызывающей смерть у белых мышей при 30-минутной экспозиции

№ опыта	Вес мышей в г				Заданное количество H_2S в см ³	H_2S в мг/л	Количество погибших мышей	Количество сомнительных результатов	Количество выживших мышей	Результат
	1	2	3	4						
2	16	23	22	19	25	1,2	0	0	4	—
3	29	24	20	23	25	1,2	3	—	1	+
6	27	22	23	27	25	1,2	0	—	4	—
12	24	15	17	20	30	1,5	1	—	3	—
16	18	15	18	17	30	1,5	1	1	2	—
18	19	19	23	20	30	1,5	2	1	1	+
29	20	18	20	20	30	1,5	2	2	—	+
10	21	20	22	20	30	1,6	2	1	1	+
14	23	21	20	25	35	1,75	4	—	—	+

Опыты с комбинированным действием CO и H_2S мы начали с концентраций, дающих в сумме 100%, т. е. брали 50% смертельной концентрации CO и 50% смертельной концентрации H_2S , 30% CO +70% H_2S и т. д. Так как ни в одном из этих случаев мы не получили положительного результата, то дальнейшие опыты проводились с суммами в 110, 120, 125 и 130%. Несмотря на обычную индивидуальную вариабильность, мы все же получили изоболу в довольно узких пределах — между 120 и 130% (рис. 1). Всего таких опытов было проведено 23.

Таким образом, из первой серии опытов мы могли сделать вывод, что комбинированное действие CO и H_2S в смертельных концентрациях для белых мышей в 30 минут дает изоболу практически ¹ неполного суммирования, лежащую в пределах между 120 и 130% смертельной концентрации каждого из этих ядов в отдельности.

¹ Как уже было упомянуто, теоретически полученная нами изобола мыслима и при простом суммировании.

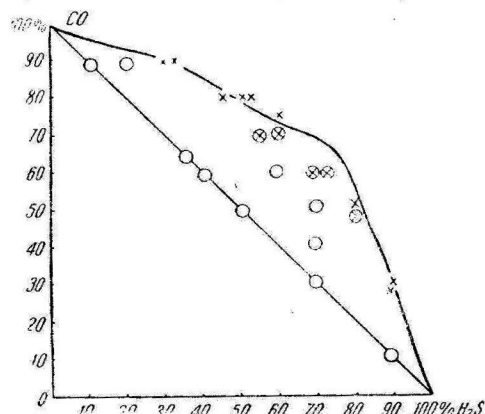


Рис. 1. Изобола комбинированного действия CO и H_2S на белых мышей (критерий — смерть в течение 30-минутного опыта). Условные обозначения: ○ — отрицательный результат, x — положительный результат, ⊗ — сомнительный результат

Исходя из имеющихся данных о механизме действия этих двух ядов, можно было бы высказать о причинах неполного суммирования следующую гипотезу.

Когда мы даем 50% смертельной концентрации H₂S, в организме животного развивается некоторая тканевая аноксия (Warburg, Rodenacker), которая может не вызывать видимых явлений интоксикации. В организме устанавливается некоторая *vita minima* и в покое, т. е. без искусственно вызванной усиленной потребности в окислительных процессах, животное может легко переносить эту аноксию. Если мы при этом добавим 50% смертельной дозы CO, то вызываемая этим ядом аноксемия, т. е. несколько уменьшенный приток кислорода к тканям, которые все равно полного количества кислорода утилизировать не могут, не может так смертельно действовать, как если бы мы к этим 50% смертельной дозы H₂S прибавили остальные 50% этой дозы. Из этого, конечно, не следует, что добавление 50% дозы CO остается совершенно безобидным для организма: аноксемия влечет за собой понижение напряжения кислорода в крови, что в свою очередь уменьшает питание тканей кислородом и т. д. Но степень этого воздействия по вышеуказанным причинам слабее, чем действие второй половины дозы того же яда.

Наш вывод в известной мере подтверждается и данными наших опытов: чем ближе концентрация одного из ядов к концу координаты, тем комбинированное действие ближе к суммированию: 90% H₂S + 30% CO, т. е. сумма в 120%, дали положительный результат, между тем как 70% H₂S + 60% CO, т. е. сумма в 130%, дали сомнительный результат.

Разумеется, предложенная гипотеза не является единственно возможной.

Вторая серия. Опыты поставлены нами над действием малых концентраций CO и H₂S, что могло бы нас приблизить к разрешению практического вопроса о комбинированном действии CO и H₂S на металлургических заводах, где оба эти газа встречаются часто одновременно и обычно в невысоких концентрациях.

Так как малые концентрации CO и H₂S не дают видимых явлений интоксикации, мы взяли как объективный симптом изменение «времени рефлекса». Критерием для наших опытов мы считали такие концентрации CO и H₂S, которые вызывают за 2 часа экспозиции заметное удлинение времени рефлекса.

Для измерения времени рефлекса я воспользовался методом Закусова.

Регистрируемое этим методом «время рефлекса» представляет собой отрезок времени от начала раздражения электрическим током задней конечности кролика до момента флексии. Для изучения влияния комбинации малых доз CO и H₂S мы, поместив кролика в камеру, устанавливали в течение 20—30 минут исходную величину времени рефлекса, производя измерения каждые 5 минут. Как установлено Закусовым, следует брать исходное время рефлекса в 0,10—0,12 секунды. После установления стабильной исходной величины (колебания в 0,01—0,02 секунды можно считать в пределах нормы) мы вводили в камеру газ и продолжали производить измерения каждые 5 минут в продолжение 2 часов. Через полчаса или час после введения газа брали пробу воздуха из камеры для определения концентрации яда в камере. Иногда брали пробу и второй раз—перед концом опыта. Заметной разницы в концентрации газа в камере в начале опыта и перед концом не констатировали, анализами же пользовались для корригирования расчетной концентрации в последующем опыте.

Таким образом, мы установили, что концентрации, вызывающие явное удлинение времени рефлекса, для CO = 0,2 мг/л, для H₂S = 0,45 мг/л. Для этой цели нами было проведено 24 опыта на 7 кроликах. Некоторые из этих опытов приведены в табл. 3:

Таблица 3

№ опыта	Концентрация CO в мг/л	Концентрация H ₂ S в мг/л	Исходное время рефлекса в сотых долях секунды	Максимальная величина рефлекса	Начало удлинения времени рефлекса	Результат	Удлинение в %
15	0.15	—	9	11	—	—	—
18	0.2	—	10	12	—	—	—
19	0.2	—	11	16	60-я минута	+	35
20	0.25	—	10	36	50-я минута	++	300
21	—	0.3	11	13	—	—	—
22	—	0.4	11	16	55-я минута	++	35
26	—	0.5	10	80	50-я и 70-я минута	+++	800 и более
28	—	0.45	11	17	60-я минута	++	50

Исследования влияния комбинаций наших ядов на время рефлекса мы проводили тем же методом и результаты опытов наносили на изодинамическую диаграмму. Как видно из рис. 2, изоболы в этом случае отодвинулась своей выпуклостью еще значительно больше вверх, причем и здесь отмечается та же закономерность, а именно: чем ближе к концам координат, тем изоболы лежат ближе к прямой изоболы простой аддитивности. В средней же части, т. е. при концентрациях каждого из компонентов, далеких от 100% эффективной концентрации, все испробованные комбинации удлинения времени рефлекса не дали.

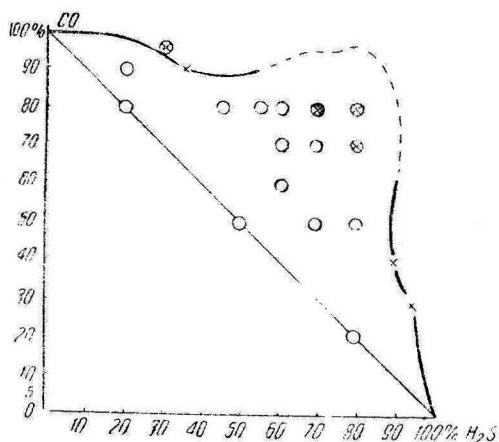


Рис. 2. Изоболы комбинированного действия CO и H₂S на кроликов (критерий — удлинение времени рефлекса в течение 2-часового опыта)

Таких опытов с комбинированным влиянием нами проведено 19 на 5 кроликах.

Таким образом, на основании этих двух серий опытов мы можем считать установленным, что при совместном действии CO и H₂S на кроликов и белых мышей как при высоких, так и при низких концентрациях не наблюдается не только потенцирования, но даже и простого суммирования. По крайней мере практически можно говорить лишь о неполном суммировании, да и то лишь с оговорками. Не исключена возможность, что при известных соотношениях CO и H₂S может наблюдаться даже и безусловный антагонизм в их действии. Наши исследования продолжаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fischer, Biochem. Ztschr., 141, 1540, 1923. — 2. Frei, Ztschr. f. Hygiene, 75, 433, 1913. — 3. Hofer, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., 111, 183, 1925. — 4. Loewe, Ergebn. d. Physiol., 27, 1928. — 5. Rodenacker, Гигиена труда, № 4, 1927. — 6. Zeehuisen, Arch. néerl. physiol., 7, 146, 1922. — 7. Закусов, Физиологический журнал СССР (в печати). — 8. Лазарев, Общие основы промышленной токсикологии, Биомедгиз (в печати). — 9. Wirth, Arch. exper. Pathol. Pharmakol., 157, 264, 1930.

EXPERIMENTAL DATA ON COMBINED ACTION OF CO AND H₂S*I. Strum*

Laboratory of Toxicology of the Institute of Labour
Hygiene and Occupational Diseases, Leningrad

Two series of experiments investigating into the combined action of CO and H₂S have been carried on by the author.

The first group of experiments were carried on with the concentrations of these two poisons causing death of white mice within 30 minutes. Having established such concentrations for both gases the author used parts of these concentrations in combination. Results were plotted on an isodynamic diagram after Loewe.

On the ground of 26 experiments (4 mice each) the author concludes that positive effect will be secured with only those portions of both gases which are the total 130 per cent of deadly concentration of each of the two poisons.

Hence a conclusion is drawn that no potentiation exists between these two poisons or even a complete summation of action. This will be read from the fig. 1 representing an isobola of combined action of CO and H₂S.

The second group of experiments was carried on with small concentrations corresponding to those at the iron works.

«The time of reflex» was taken as the criterion. Having established that the extension of «the time of reflex» occurs for CO with the concentration 0,2 mg per 1 l and for H₂S with the concentration 0,45 mg per 1 l — the author used parts of this concentration in combination and on the ground of 43 experiments with rabbits came to a conclusion that in respect of small doses the combined action is still farther from summation. Only a sum of 160% and more brings positive effects (s. fig. 2).

On the ground of the above mentioned the author admits a hypothetical comment that as H₂S causes anoxia when tissues do not utilize all of the blood oxygen — a certain decrease in the influx of oxygen following anoxemia caused by CO does not affect in so pernicious a way as the further poisoning with H₂S and vice versa.

ИССЛЕДОВАНИЯ О КОМБИНИРОВАННОМ ДЕЙСТВИИ НАРКОТИКОВ

СООБЩЕНИЕ III. НАРКОТИЧЕСКОЕ И ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Т. А. Штессель

Из токсикологической лаборатории Ленинградского института гигиены труда и профзаболеваний

Поступила в редакцию 23.V.1937 г.

Из наших предыдущих двух работ (Штессель) видно, что при комбинированном действии наркотиков как на целое животное (белую мышь), так и на отдельную клетку (эритроцит) наблюдаются отношения, весьма близкие к простому суммированию. В дальнейшем мы считали необходимым выяснить прежде всего, наблюдается ли такое же суммирование в опытах на целом животном и в том случае, если изменить критерий, служащий для построения «изоболы» (линии, соединяющей на «изодинамическом поле» по Лоеве точки, соответствующие одинаковому действию). Таким критерием в предыдущих опытах было «боковое положение» животного (легкий наркоз). Будет ли наблюдаться простое суммирование и при действии летальных концентраций наркотиков? Ответ на этот вопрос дают опыты, в которых изучалось комбинированное действие ацетона с толуолом, а также хлороформа с ацетоном. Как и в предыдущей работе (сообщение I), опыты ставились на белых мышах, которые отравлялись парами бинарной смеси наркотиков в 10—11-литровых бутылках по методу Fühner. Предварительно устанавливалась минимальная смертельная концентрация паров каждого из наркотиков в отдельности, а затем ставились опыты с комбинированным действием двух наркотиков в различных количественных соотношениях для установления изоболы действия смеси. Экспозиция во всех случаях — 2 часа.

На рис. 1 представлены результаты опытов с ацетоном и толуолом. Рисунок представляет собой обычную изодинамическую диаграмму по Лоеве; по осям координат отложены в одинаковом масштабе равные доли от минимальных летальных концентраций ацетона и толуола. Мы принимаем, что данная концентрация паров смеси является летальной, если погибло не меньше половины отравлявшихся при этой концентрации животных. Опыты с летальным исходом обозначаются точками, отрицательные опыты — квадратами. Цифры около точек и квадратов обозначают количества подопытных животных. Диаграмма показывает, что минимальные летальные концентрации паров смесей ацетона и толуола располагаются несколько выше диагонали диаграммы. Как известно, в случае простого нумерического суммирования (объяснение этих терминов см. в книге Лазарева) изоболы действия смеси совпадает с этой диагональю лишь в том случае, когда между концентрацией или дозой каждого из ядов в отдельности и эффектом существует линейная зависимость. Так как наш критерий для установления изоэффективных концентраций является качественным, альтернативным, то проверить характер зависимости между концентрацией и действием не представляется возможным. В то же время имеются серьезные основания предполагать, что при комбинированном действии наркотиков мы имеем дело с типичным примером

того, что называют гетеросуммированием, или субститутивным суммированием (Frei, Loewe), т. е. что здесь происходит не простое сложение эффектов двух независимых друг от друга принципиально различных процессов, а что оба яда замещают друг друга так, как если бы это было одно и то же вещество, ибо они оба вызывают один и тот же процесс. В этом случае, как известно, изобол суммирования совпадает с диагональю изодинамической диаграммы даже и в том случае, когда зависимость между действием и концентрацией или дозой каждого из компонентов не является линейной. Таким образом, для смеси ацетона и толуола мы наблюдаем некоторое отклонение от точного простого суммирования, но это отклонение не превышает 30% от ожидаемых величин. Следует напомнить, что при изучении комбинированного действия паров той же смеси, но когда критерием служил легкий наркоз (боковое положение), изоэффективные

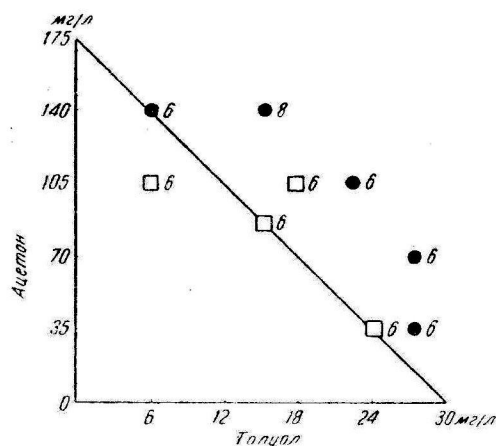


Рис. 1. Комбинированное действие толуола и ацетона. Критерий — смерть. Экспозиция — 2 часа

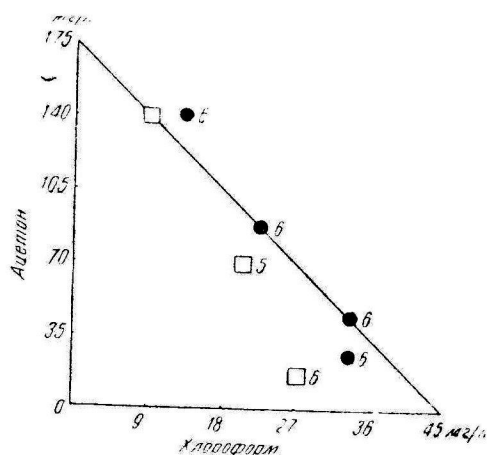


Рис. 2. Комбинированное действие хлороформа и ацетона. Критерий — смерть. Экспозиция — 2 часа

концентрации смеси также лежали несколько выше диагонали поля, причем отклонения не превышали 15% от ожидаемых при простом суммировании величин (см. рис. 4 в сообщении 1). Таким образом, для данной пары наркотиков как в отношении легкого наркоза, так и смерти наблюдались очень сходные отношения.

Аналогичные опыты были поставлены со смесью хлороформа и ацетона. Наркотические концентрации смесей этих веществ оказались несколько выше в части случаев, чем нужно было ожидать при простом суммировании, но отклонения не превышали 20% от ожидаемых при простом суммировании величин (за недостатком места соответствующая диаграмма опущена). Летальные же концентрации для этой же пары веществ расположились почти точно по теоретической изоболе простого суммирования (рис. 2).

Таким образом, судя по этим примерам, при действии комбинаций индифферентных наркотиков очень близкие к простому суммированию результаты наблюдаются не только когда критерием действия является легкий наркоз, но и при определении минимальных летальных концентраций. Но среди наркотиков лишь немногие обладают только наркотическим действием. Хирург постоянно, наряду с общими чертами действия наркотиков, сталкивается со специфическими особенностями отдельных веществ, с их так называемым «побочным действием». При изучении действия промышленных ядов, с преимущественно наркотическим типом дей-

ствия, например, различных органических растворителей, мы также постоянно обнаруживаем, наряду с общими чертами в их действии, еще ряд особенностей: ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилол) обнаруживают при хроническом отравлении ими характерное действие на кровь и кроветворение; хлорозамещенные углеводороды (например, дихлорэтан, тетрахлорэтан) вызывают дегенеративные изменения в различных паренхиматозных органах и т. д. Поэтому есть все основания ожидать, что приведенные выше простые отношения при комбинированном действии наркотиков имеют силу только в том случае, пока мы имеем дело с чисто наркотическим действием. Коль скоро регистрируемый эффект может зависеть не только от наркотического действия веществ, но и от специфического действия, объясняющегося скорее всего специфической

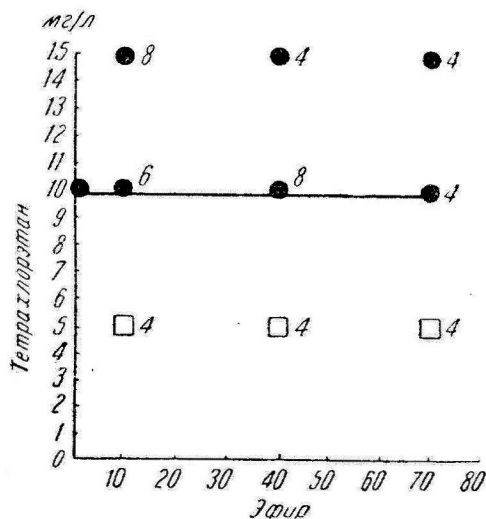


Рис. 3. Комбинированное действие тетрахлорэтана с эфиром. Критерий — «последующая» смерть

ческого действия встречающихся в промышленности наркотиков нужно еще опытным путем выяснить, как изменяется (количественно и даже качественно) это действие от присутствия другого наркотика. В настоящей работе мы пытались установить, как влияет на характерное действие хлорозамещенных углеводородов присутствие других индифферентных наркотиков, например, ацетона и эфира.

Специфическое действие хлорозамещенных углеводородов (вызываемые ими дегенеративные изменения паренхиматозных органов) выражается в том, что при отравлении известными концентрациями их, не вызывающими во время опыта смерти, а иногда и наркоза, животные погибают после прекращения отравления иногда в первые сутки, иногда через 2—3 суток. Те наркотики, которые не обладают выраженным специфическим действием, последующей смерти не дают (о некоторых исключениях речь будет дальше).

Так как эфир, как правило, такой «последующей» смерти не дает, то самое графическое изучение комбинированного действия производится несколько иначе (рис. 3). По оси ординат откладываются различные концентрации тетрахлорэтана, по оси абсцисс — различные концентрации эфира. Масштаб для обеих осей в этом случае произвольный; мы имеем дело уже не с изодинамической, а изоболической диаграммой по Loewe. Как видно из диаграммы (где точки также обозначают положительный,

(в химическом смысле этого слова) реакционной способностью их молекул, есть все основания ожидать при комбинированном действии более сложных количественных зависимостей.

Установление этого факта представляет интерес и с чисто практической точки зрения. При установлении предельных допустимых концентраций промышленных ядов в воздухе рабочих помещений нужно постоянно иметь в виду возможность одновременного присутствия в воздухе нескольких летучих веществ и давать для этого случая коррективы к установленным «нормам». Если в отношении чисто наркотического действия мы можем исходить практически из положения, что при этом наблюдается простое суммирование эффекта, то в отношении специфического

а квадратики отрицательный исход опыта), прибавление все возрастающих количеств эфира не влияет на исход опыта, который определяется только концентрацией тетрахлорэтана. Изобола действия данной смеси параллельна оси абсцисс, что является чистым примером того случая, когда данный эффект свойственен только одному из двух ядов и второй компонент не сенсibiliзирует и не десенсибилизирует действия первого (ср. Loewe). Совершенно такие же результаты получены нами и при изучении действия комбинации: дихлорэтан + эфир (диаграмма для краткости опущена).

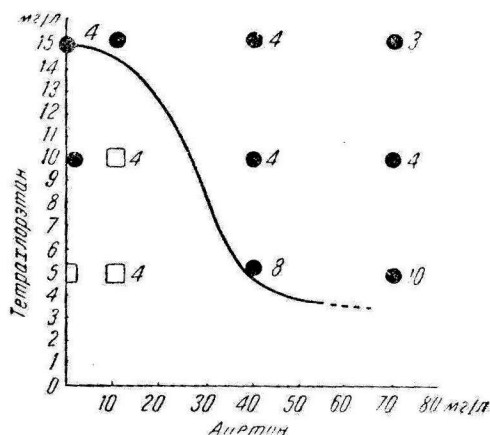


Рис. 4. Комбинированное действие тетрахлорэтана с ацетоном. Критерий — «последующая» смерть

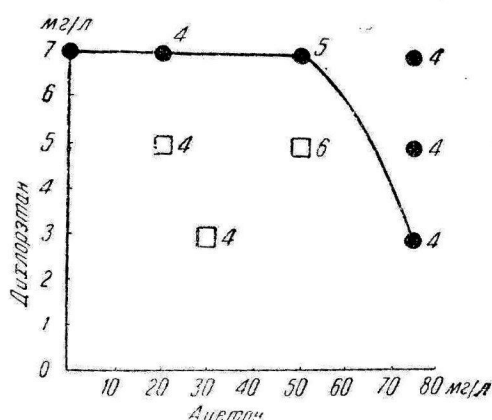


Рис. 5. Комбинированное действие дихлорэтана с ацетоном. Критерий — «последующая» смерть

Несколько иные данные были получены при изучении комбинированного действия тетрахлорэтана или дихлорэтана с ацетоном (рис. 4 и 5). Хотя сам ацетон не обладает типичным для хлорзамещенных углеводов специфическим действием, все же прибавление значительных количеств его понижает концентрацию дихлорэтана, а в особенности тетрахлорэтана, которая приводит к последующей смерти. Это объясняется, по всей вероятности, тем обстоятельством, что ацетон, вследствие высокого коэффициента растворимости в крови, выделяется из организма через дыхательные пути очень медленно (Widmark, Лазарев, Брусиловская и Лавров, Мишенин). Долго оставаясь в организме после извлечения жи-

Комбинированное действие дихлорэтана и ацетона на белых мышей (критерий — боковое положение; экспозиция 2 часа)

Число подопытных животных	А ц е т о н		Д и х л о р э т а н		а + b	Было ли достигнуто боковое положение
	концентрация		концентрация			
	в мг/л	в ‰ от наркотической (а)	в мг/л	в ‰ от наркотической (b)		
8	40	100	0	0	100	+
6	32	80	3,0	20	100	+
6	28	70	2,5	15	85	—
6	20	50	7,5	50	100	+
6	18	45	6,0	40	85	—
6	8	20	12	80	100	+
6	6	15	10,5	70	85	—
10	0	0	15,0	100	100	+

вотного из банки, в которой производилось отравление, ацетон, несомненно, вызывает более глубокие функциональные нарушения и в течение более долгого срока, чем, например, такой быстро выводящийся из организма яд, как эфир. В неопубликованных опытах Нуссельман в нашей лаборатории обнаружилось, например, что введение ацетона под кожу кроликам вызывает через некоторое время развитие сильной анемии, которая, вероятно, объясняется гемолизом в результате очень длительного воздействия медленно выделяющегося из организма ацетона на эритроциты. Неудивительно поэтому, что при наличии таких изменений нужны меньшие концентрации хлорозамещенных углеводов, чтобы животное погибло через некоторое время после опыта.

Интересно в то же время, что когда мы обращаемся к наркотическому действию того же дихлорэтана, например, в комбинации с ацетоном, то получаем простое суммирование эффекта (см. таблицу).

ЛИТЕРАТУРА

Frei, Ztschr. f. Hygiene, 75, 433, 1913. — Loewe, Erg. d. Physiol., 27, 47, 1928. — Widmark, Biochem. Journ., 14, 1920. — Лазарев, Общие основы промышленной токсикологии, Биомедгиз (в печати). — Лазарев, Брусиловская и Лавров, Arch. f. Gewerbepathol., 2, 641, 1931; Гигиена и безопасность труда, № 2, 1933. — Мишенин, Труды Ростовского медицинского института, 1935. — Штессель, Физиол. журн. СССР, XXII, № 1, 129, 1937.

RECHERCHES SUR L'EFFET COMBINÉ DES NARCOTIQUES

T. A. Stessel

Laboratoire de toxicologie de l'Institut pour l'Hygiène du Travail et des Maladies professionnelles, Lénin-grad

L'auteur a montré dans deux études précédentes que l'effet combiné de légères doses de narcotiques tant sur l'animal entier (souris) que sur des cellules isolées (érythrocytes) se rapproche beaucoup d'une simple addition. L'étude présente a pour but de mettre au clair si une pareille addition a également lieu pendant l'effet des concentrations léthales des narcotiques. L'action combinée de l'acétone avec le toluène (fig. 1) et du chloroforme avec l'acétone (fig. 2) fut étudiée. La méthode expérimentale était la même que dans la 1-ère communication. La concentration de vapeurs d'un mélange de narcotiques fut estimée léthale quand la moitié au moins des animaux expérimentaux (souris blanches) y succombait. Les figures (1 et 2) représentent des diagrammes isodynamiques selon Loewe. Dans le cas de mélange d'acétone et de toluène (fig. 1) l'auteur a observé une certaine déviation de l'addition pure et simple, mais cette déviation ne dépasse pas 30%. Quant aux concentrations léthales des mélanges de chloroforme et d'acétone, elles sont disposées presque exactement sur l'isobole théorique d'une simple addition. L'effet de l'action combinée des narcotiques se rapproche donc d'une simple addition non seulement lors d'une narcose légère, mais aussi bien par rapport aux concentrations léthales minimales.

Il paraît toutefois que ces simples rapports ne sont valables que lorsqu'il s'agit d'un effet purement narcotique. Comme on le sait, beaucoup de narcotiques exercent quelque action spécifique en dehors de leur action narcotique. Ainsi l'action spécifique des hydrocarbures chlorés (dichloréthane, tétrachloréthane) s'exprime par le fait qu'ils entraînent à certaines concentrations, la mort tardive des animaux 1 à 3 jours après la narcose, à la suite d'altérations dégénératives des organes parenchymateux.

L'auteur a étudié l'influence qu'opère sur l'effet «spécifique» caractéristique d'un narcotique (dichloréthane, tétrachloréthane) la présence d'un autre narcotique qui ne possède pas cet effet caractéristique (acétone, éther) en se servant comme indice de la mort «tardive» des animaux. Les résultats représentés par les fig. 3, 4 et 5 (diagrammes non isodynamiques, mais isoboliques, selon Loewe) permettent de conclure que dans les expériences avec les mélanges tétrachloréthane + éther (fig. 3) et dichloréthane + éther l'effet n'est propre qu'à l'hydrocarbure chloré, et que l'éther ne sensibilise pas ni ne désensibilise cet effet (cf. Loewe). Quant à l'acétone, des quantités considérables de ce narcotique font baisser les concentrations du tétrachloréthane (fig. 4) et du dichloréthane (fig. 5) entraînant la mort tardive. Ce phénomène s'explique probablement par le fait que l'acétone, en raison du coefficient élevé de solubilité dans le sang ne se dégage que très lentement de l'organisme par les voies respiratoires et détermine ainsi des troubles fonctionnels plus prolongés que ne le fait l'éther qui quitte l'organisme très vite. Cependant, quand nous nous adressons à l'action narcotique de mélanges dichloréthane + acétone, nous obtenons une simple addition de l'effet.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА СОРБЦИЮ НАРКОТИКОВ КРОВЬЮ

СООБЩЕНИЕ I. ЗАВИСИМОСТЬ КОЭФИЦИЕНТА РАСТВОРИМОСТИ
ПАРОВ БЕНЗОЛА В КРОВИ И ГЕМОЛИЗИРОВАННЫХ ЭРИТРОЦИТАХ
ОТ РАЗВЕДЕНИЯ ЖИДКОСТИ И КОНЦЕНТРАЦИИ ЯДА В ВОЗДУХЕ

С. А. Иконникова

Из токсикологической лаборатории Ленинградского института гигиены труда и профессиональных заболеваний и кафедры органической химии Воронежского медицинского института

Поступила в редакцию 7.VIII.1937 г.

В настоящее время имеется большой экспериментальный материал по изучению сорбции кровью различных летучих наркотиков *in vivo* (см. в особенности исследования Haggard, Nicloux, Lehmann, Schoen, Лазарева и его сотрудников, Гершуни и Брусиловской, Брусиловской и др.). Из этих исследований вытекают три важных вывода: 1) уровень наркотиков в крови определяется парциальным давлением его во вдыхаемом воздухе (идея эта ведет свое начало еще от Paul Bert); 2) повышение и понижение парциального давления наркотика в альвеолярном воздухе ведут к повышению и понижению его содержания в крови; 3) для разных наркотиков, при одном и том же парциальном давлении их в воздухе, концентрации в крови не одинаковы. Данные о содержании различных наркотиков в артериальной крови и в альвеолярном воздухе послужили основой для установления определенных, характерных для каждого вещества отношений между концентрациями в крови и концентрациями в альвеолярном воздухе так называемых (по Henderson и Haggard) коэффициентов распределения (distribution ratio):

$$K = \frac{\text{Концентрация вещества в артериальной крови}}{\text{Концентрация вещества в альвеолярном воздухе}}$$

В этом отношении надо особенно отметить работы Гершуни и Брусиловской, проведенные в строго определенных условиях и с одной и той же методикой на собаках и кроликах для этилового эфира, бензина, бензола и толуола. Коэффициенты распределения, полученные этими авторами, а также еще ранее и другими исследователями (Haggard, Schaffer и Ronzoni, Schoen, Widmark, Liljestrand и Linde и др.), различны для разных веществ. Даже порядок величин для разных веществ оказывается совершенно неодинаковым. В одних случаях коэффициенты распределения измеряются единицами (бензин, бензол, толуол), в других — сотнями (ацетон) и даже более (этиловый спирт). Такие различия не могут быть объяснены какими-либо особенностями физиологического действия веществ, а, очевидно, обусловлены физико-химическими свойствами последних, именно их растворимостью. Приведенное в книге Лазарева сопоставление данных разных авторов показывает, что действительно можно установить параллелизм и часто даже близкое совпадение коэффициентов распределения наркотиков между артериальной кровью и альвеолярным воздухом *in vivo* (K), с одной стороны, и коэффициентом растворимости тех

же летучих веществ в воде *in vitro* (λ) — с другой. Только в случае очень плохо растворимых в воде веществ К было значительно выше А. Это расхождение легко объясняется тем, что в этом случае и *in vitro* растворимость в крови больше растворимости в воде (см., например, данные Nicloux и Scotti-Foglieni для хлороформа, хлористого этила и этилена и Брусиловской для ароматических и метановых углеводородов; см. также таблицу Лазарева, Старицкой и Штессель).

Чем объяснить повышенную сорбционную емкость крови для плохо растворимых в воде сильных наркотиков? Долгое время думали, что преимущественное значение при сорбции наркотиков кровью имеют жиролипоидные вещества крови. Этот взгляд был тесно связан с липоидной теорией наркоза Overton и Meyer. Опыты не подтверждают этого объяснения. Брусиловской путем опытов *in vivo* на собаках и кроликах было показано, что количество жиров и липоидов, содержащихся в крови, существенно не влияет на абсорбцию индифферентных наркотиков и что даже алиментарная липемия сильно не отражается на концентрациях вдыхаемых веществ (бензин, бензол) в крови. Опыты Scotti-Foglieni с кровью различных животных показали, что для крови голубя и цыпленка, богатой липоидами, коэффициент растворимости хлористого этила мал, а для крови лошади и свиньи, где липоидов вдвое меньше, он значительно больше. Опыты, проведенные тем же автором с различными разведениями гемоглобина, показали, что коэффициент растворимости хлористого этила в крови растет с повышением концентрации гемоглобина. Исследования Брусиловской, проведенные с целым рядом сильных наркотиков, доказали, что сорбция их кровью *in vitro* действительно в значительной мере объясняется способностью их связываться гемоглобином, хотя, вероятно, большую роль при этом играют и другие компоненты крови (в частности, нужно думать, белки плазмы). А так как, по современным представлениям, наркотическое действие связано не с какими-либо химическими особенностями вещества или специфическими реакциями в организме, а с определенными физико-химическими свойствами его (например, способность адсорбироваться на неполярных поверхностях, накапливаться преимущественно в масле в системе масло — вода и пр.), которыми обладают молекулы мало активных химических соединений, то, следовательно, можно ожидать, что по крайней мере в смысле способности сорбироваться кровью, так же как изученные наркотики, будет вести себя любое вещество с молекулами гомополярного или полуполярного типа.

Следовательно, вопрос о сорбции наркотиков кровью переходит в общие проблемы сорбции неэлектролитов различными компонентами крови. Чрезвычайно интересно изучить природу сорбции наркотиков этими компонентами и выяснить, какие условия могут влиять на эту сорбцию.

Особенно важно прежде всего выяснить, как изменяется коэффициент растворимости наркотика в гемолизированных эритроцитах при их разведении, а с другой стороны, как влияет на величину коэффициента концентрация наркотика в крови. Нам представлялось важным исследовать, как изменяется при последовательном разведении водой сорбционная емкость именно гемолизированных отмытых эритроцитов, поскольку для многих сильных наркотиков известно, что они находятся в крови, главным образом в эритроцитах. С этой целью нами были проведены исследования сорбции сильного наркотика — бензола — гемолизированными эритроцитами. Для опытов бралась кровь здоровых кроликов (из а. саготис через канюлю), дефибрировалась и центрифугировалась. Осевшие эритроциты несколько раз промывались физиологическим раствором каждый раз при 30-минутном центрифугировании и при тщательном отсасывании верхнего слоя жидкости. Гемолиз производился дважды дистиллированной водой, подогретой до 40°, и наступал довольно быстро; в случаях

же, когда эритроциты гемолизировались плохо, их растворение достигалось температурными воздействиями (неоднократное подогревание до 40° и охлаждение во льду). Затем объем жидкости доводился до исходного объема крови, из которой были получены эритроциты. Поставлено было несколько серий опытов: 5 при разных разведениях гемолизированных эритроцитов (из них результаты 2 серий в силу некоторых технических дефектов в дальнейшем не приводятся) и 8 серий (с кровью и эритроцитами) при разных концентрациях бензола. Из каждой серии ставилось несколько опытов (в среднем 4—6 проб). Приводимые цифры являются, как правило, средними величинами из двух параллельных проб. Опыты производились в особых двугорлых, с притертыми пробками и двумя отводными трубками стаканчиках, куда наливалась жидкость доверху¹. Насыщение бензолом проводилось в одних и тех же условиях.

В колбу Бунзена, снабженную делительной воронкой с водой, помещалось $0,5\text{ см}^3$ химически чистого бензола, который довольно быстро испарялся; пары его при вытеснении воздуха из колбы водой поступали в указанные стаканчики с испытуемой жидкостью (цельной или разведенной кровью или гемолизированными эритроцитами), вытесняя ее наполовину. Пробы ставились в термостат при температуре $37\text{—}38^{\circ}$, где они встряхивались минут 30—40 в специально устроенном для этого аппарате и оставлялись в термостате до следующего дня, когда производилось количественное определение бензола в жидкой и газовой фазе. Для анализа с помощью ртути в большой водяной бане с температурой термостата забиралось определенное весовое количество воздуха и жидкости в специальные стаканчики (для воздуха — наполненный водой, а для крови — в сухой). Взятие проб (один из ответственных моментов) производилось с соблюдением всех условий для сохранения состояния равновесия (температура, давление, чистейшая ртуть, полная герметичность и пр.). Количественное определение бензола производилось кондуктметрически прибором Матвеева, Пронина и Фрост по методу, разработанному для определения летучих наркотиков в жидкости Лазаревым и его сотрудниками. Коэффициенты высчитались, как обычно, из отношения концентрации в жидкости к концентрации в воздухе. Полученные нами результаты для 3 серий опытов приведены в табл. 1.

Некоторых пояснений требует последняя графа таблицы. Общее содержание воды в «неразведенных» эритроцитах примем равным 80% (не делая поправки на «связанную» воду). Если концентрация бензола в воздухе принята за единицу, то гемолизированные эритроциты содержали его, например, в опыте 11, в 6,9 раза больше. Часть бензола при этом находилась в истинном водном растворе. Мы можем принять, что она составляет 80% от коэффициента растворимости бензола в воде (определенного ранее Брусиловской). Остальное приходится на счет «связанного» бензола, сорбированного плотными частями эритроцитов. Представим теперь себе, что мы развели исходную жидкость вдвое водой. Теперь воды в жидкости будет 90%, плотных частей — 10%. Производя снова такой же расчет, как мы говорили, мы должны ожидать, что коэффициент растворимости при таком разведении (1 : 2) будет определяться суммой: 90% от коэффициента растворимости в воде + половина от того, что было связано плотными частями эритроцитов в исходной жидкости. Если бы между высчитанными таким образом цифрами и найденными нами в опытах величинами оказалось хорошее совпадение, это обозначало бы, что разбавление гемолизированных эритроцитов дистиллированной водой не меняет сорбционных свойств тех «плотных частей» эритроцитов, которые «связывают» значительную часть бензола. Как видно из приведенной табл. 1

¹ Применялась в основном методика, выработанная и описанная Брусиловской;

Таблица 1. Коэффициент растворимости бензола при различных разведениях гемолизированных эритроцитов крови кролика

№ п/п	Разведения гемолизированных эритроцитов ¹	Найденные количества бензола в мг на 1 л		Полученный коэффициент	Теоретиче- ски высчи- танный коэф- фициент	Примечание	
		в жидкости	в воздухе				
Серия первая							
1	Не развед. ²	278,1	50,9	5,7		Температура термостата во всех опытах колебалась от 36,5, до 38°	
2	» »	270,1	50,9	5,5			
				В среднем			
				5,6			
3	1 : 2	234,0	47,9	4,9	3,9		
4	1 : 4	219,0	53,7	4,1	3,0		
5	1 : 8	177,9	59,3	3,0	2,6		
Серия вторая							
6	Не развед. ²	201,9	29,9	6,8			
7	» »	211,1	38,5	6,3			
				В среднем			
				6,5			
8	1 : 2	249,3	51,5	5,0	4,3		
9	1 : 4	254,9	74,2	3,4	3,2		
10	1 : 8	226,4	76,3	3,0	2,8		
Серия третья							
11	Не развед. ²	200,2	29,3	6,9			
12	1 : 2	237,3	41,3	5,7	4,6		
13	1 : 4	232,9	66,8	3,5	3,4		
14	1 : 8	319,7	111,4	2,9	2,8		
15	1 : 16	131,7	51,14	2,6	2,5		

и из рис. 1, в котором приведены результаты той серии опытов, в которой было взято наибольшее число разведений, в большинстве случаев дей-

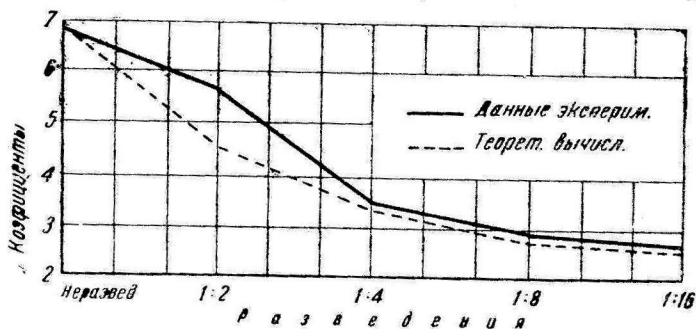


Рис. 1. Изменения коэффициента растворимости бензола в гемолизированных кроличьих эритроцитах при разведении исходной жидкости водой

¹ Первая цифра обозначает количество частей исходной жидкости (гемолизированных эритроцитов), вторая — число частей, полученных после разведения водой жидкости.

² Здесь имеются в виду гемолизированные эритроциты, объем которых доведен дистиллированной водой до исходного объема крови, из которой эти эритроциты были получены. Таким образом, в этих жидкостях содержание плотных составных частей эритроцитов (гемоглобина, стромы) было таково же, как в исходной крови.

ствительно вычисленные и найденные цифры довольно близки друг к другу (хотя в общем первые ниже последних).

Что это за «плотные части», сорбционные свойства которых, видимо, не претерпевают существенных изменений при разведении гемолизированных эритроцитов водой? Наши данные не дают прямого ответа на вопрос. Опыты Scotti-Foglieni и Брусиловской дают основание считать, что главную роль в сорбции сильных наркотиков эритроцитами играет не строма их, а гемоглобин. Интересно, что в опытах Scotti-Foglieni разведение водой эритроцитов также давало падение сорбционной емкости жидкости для тех наркотиков, с которыми он работал, пропорциональное прибли-

Таблица 2. Сорбция бензола гемолизированными эритроцитами и дефибрирированной кровью при разных концентрациях его

№ п/п	Концентрации бензола в воздухе в мг на 1 л	Найденные количества бен- зола в жидкой фазе в мг/л	Полученные коэффициенты распределения (кровь— воздух)
1	2	3	4
Дефибрирированная кровь			
1	67,2	478,9	7,1
2	68,8	478,9	7,0
3	19,2	150,3	7,8
4	20,2	159,0	7,9
5	129,8	792,2	6,1
6	140,3	792,2	5,7
7	159,5	859,8	5,4
8	165,9	856,8	5,1
9	182,0	856,8	4,7
10	23,8	149,7	6,3
11	20,6	149,7	7,4
12	63,6	427,1	6,7
13	63,6	444,2	7,0
14	66,9	330,8	4,9
15	66,9	312,8	4,7
16	87,7	471,4	5,4
17	177,4	666,2	3,8
18	53,0	300,3	5,7
19	46,0	219,8	4,8
20	114,5	569,9	5,0
21	55,0	396,2	7,2
Гемолизированные эритроциты			
22	27,1	162,2	6,0
23	22,8	173,7	7,6
24	12,2	107,74	8,8
25	117,4	472,4	4,0
26	117,4	412,3	3,5
27	10,4	93,8	9,0
28	15,7	93,8	6,0
29	60,1	382,3	6,4
30	60,1	355,6	5,9
31	42,0	243,6	5,8
32	71,0	383,4	5,4
33	84,3	413,1	4,9
34	152,0	486,2	3,2
35	148,3	533,9	3,6
36	29,9	201,9	6,8
37	33,5	211,1	6,3
38	50,9	278,1	5,7
39	29,3	203,3	6,9

зительно уменьшению процента содержания плотных частей, в частности, гемоглобина. В этом смысле наши работы дали совершенно аналогичные результаты.

В другой части нашей работы мы старались выяснить влияние изменения концентрации наркотика, в данном случае бензола, на его коэффициент распределения между кровью (или гемолизированными эритроцитами) и воздухом. Исследования проводились по методу, указанному выше. Для получения различных концентраций нами были испробованы

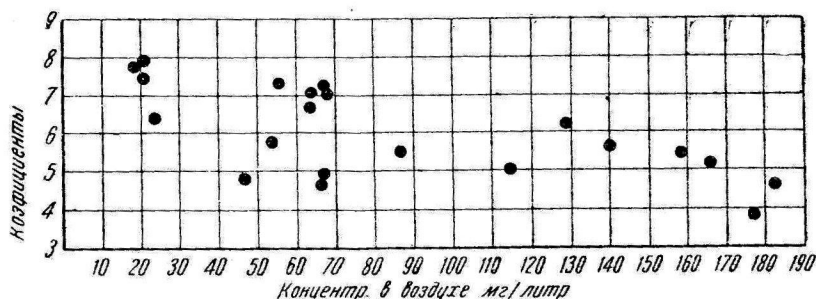


Рис. 2. Изменения коэффициента растворимости бензола в дефибринированной кроличьей крови в зависимости от концентрации этого вещества в воздухе

разные пути. Наиболее подходящим способом, которым достигались нужные концентрации и различные вариации содержания бензола в воздухе, был следующий. С помощью сосуда Мариотта пары бензола проводились в газовую пипетку с дефибринированной кровью или гемолизированными эритроцитами. Жидкость встряхивалась полчаса в термостате. В зависимости от степени насыщения эта операция повторялась несколько раз (для сильных концентраций — не менее пяти). Подготовленной таким

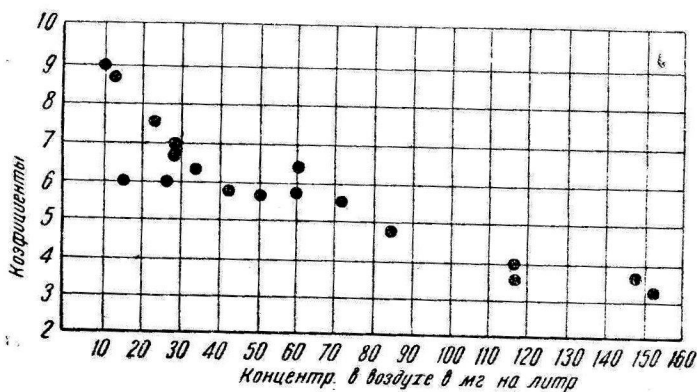


Рис. 3. Изменения коэффициента растворимости бензола в гемолизированных кроличьих эритроцитах в зависимости от концентрации этого вещества в воздухе

путем жидкостью наполнялись описанные выше стаканчики, куда вводился, приблизительно наполовину, воздух, содержащий бензол или без бензола, смотря по требуемой концентрации. Для слабых концентраций мы употребляли кровь без бензола и воздух, в большей или меньшей степени насыщенный бензолом. Различными комбинациями содержащего бензол или свободного от него воздуха и содержащей или не содержащей бензол крови нам удавалось получать различные вариации в содержании бензола в воздухе и крови к моменту равновесия. Дальнейшая постановка опытов, количественное определение бензола и расчеты производились

так же, как при наших исследованиях с разведениями гемоглобина. Полученные нами коэффициенты растворимости бензола как в гемолизированных эритроцитах, так и в дефибринированной крови при разных концентрациях бензола в соприкасающемся с указанными сорбирующими жидкостями воздухе не одинаковы. Величины коэффициентов колебались при сорбции гемолизированными эритроцитами от 3,2 до 8,8 и при сорбции дефибринированной кровью — от 3,8 до 7,9 (табл. 2).

Для того чтобы легче разобраться в полученных результатах, изобразим их графически (рис. 2 и 3). Несмотря на значительную разбросанность точек на диаграммах, все же ясно видно, что коэффициенты растворимости с повышением концентрации обнаруживают тенденцию к уменьшению. Это уменьшение сравнительно невелико в опытах с кровью и гораздо заметнее в опытах с гемолизированными эритроцитами. Аналогичное, очевидно, явление было обнаружено Winterstein и Hirschberg, а позже Лазаревым и Нусельман при изучении распределения хлороформа между эритроцитами и сывороткой или плазмой *in vitro*: коэффициенты распределения уменьшались с увеличением концентраций наркотика в крови.

Полученные нами данные как будто противоречат результатам опытов Гершуни и Брусиловской, которые в опытах *in vivo* на собаках и кроликах нашли, что коэффициенты распределения бензола (как и других наркотиков) между артериальной кровью и альвеолярным воздухом подчинялись закону Ненгу, т. е. были приблизительно постоянными при различных концентрациях яда в альвеолярном воздухе. Но объясняется это противоречие, вероятно, тем, что, во-первых, Гершуни и Брусиловская работали в пределах меньшего диапазона концентраций¹, а во-вторых, тем, что в опытах *in vivo* источников ошибок гораздо больше, чем в опытах *in vitro*, так что при сравнительно небольшом числе опытов отклонения от закона Ненгу могли бы быть замечены только в том случае, если бы эти отклонения были уж очень велики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брусиловская, Физиол. журнал СССР, 19, 587, 1935; 23, 6, 1937. —
2. Брусиловская и Лазарев, Физиол. журн. СССР, 20, 906, 1936. —
3. Брусиловская и Гершуни, Физиол. журн. СССР, 16, 843, 1936. — 4. Нендерсон и Haggard, Вредные газы в промышленности, гл. IV и V, Русский перевод, Гострудиздат, 1930. — 5. Лазарев, Физиол. журн. СССР, 21, 629, 1936. — 6. Лазарев и Старицына, Физиол. журн. СССР, 18, 834, 1935; Bull. Soc. chim. biol., 18, 723, 1936. — 7. Лазарев, Доклады Академии наук СССР, 7 (10), № 5, 82, 1936; Физиол. журн. СССР, 20, 929, 1936. — 8. Лазарев, Общие основы промышленной токсикологии, вып. 1, Лгр., 1935. — 9. Лазарев, Старицына и Штессель, Сборник «Экспериментальные исследования по промышленным ядам», Библ. Леп. ин-та гиг. труда и профзаболеваний, вып. 25, Лгр., 1936. — 10. Лазарев и Нусельман, Физиол. журн. СССР, 15, 126, 1932; Biochem. Zschr., 244, 417, 1932. — 11. Liljestrand и Linde, Skand. Arch. f. Phys., 60, 283, 1930. — 12. Moore и Roaf, Proc. roy. soc. London, 73, B, 382, 1904. — 13. Overton, Studien über die Narkose, Jena, 1901. — 14. Nicloux, Les anesthésiques généraux etc., Paris, 1908. — 15. Nicloux, C. r. Soc. biol., 58, 1, 144, 1906; 97, 1553, 1557, 1927. — 16. Nicloux и Scotti-Foglieni, C. r. Soc. biol., 97, 1718, 1720, 1724, 1927; 98 225 1544, 1927. — 17. Scotti-Foglieni, C. r. Soc. biol., 105, 959, 961, 1930; 106, 222, 224, 1049, 1053, 1055, 1931; 107, 60, 1013, 1931. — 18. Schaffer и Ranzoni, Journ. biol. chem., 54, 741, 1923. — 19. Schoen, Zschr. physiol. Chem., 127, 243, 1929; Münch. mediz. Wschr., 889, 1924; 1836, 1930. — 20. Widmark, Biochem. Journ., 14, 364, 379, 1920. — 21. Winterstein, Die Narkose, 2 Aufl., Berlin, 1926. — 22. Winterstein и Hirschberg, Biochem. Ztschr., 186, 172, 1927.

¹ На это указывают и сами авторы работы.

L'INFLUENCE DE DIVERS FACTEURS SUR LA SORPTION DES NARCOTIQUES PAR LE SANG

I. LE COEFFICIENT DE SOLUBILITÉ DES VAPEURS DE BENZOL DANS LE SANG ET LES ÉRYTHROCYTES HÉMOLYSÉS EN FONCTION DE LA DILUTION DU LIQUIDE ET DE LA CONCENTRATION ATMOSPHÉRIQUE DE L'AGENT TOXIQUE

S. A. Ikonnikova

Laboratoire de Toxicologie de l'Institut pour
l'Hygiène du Travail et les Maladies profession-
nelles à Léningrad et Chaire de Chimie organique
de l'Institut de Médecine à Voronège

1. Le coefficient de solubilité des vapeurs de benzol dans les érythrocytes hémolysés de lapin, dilués à l'eau, domine à peu près en proportion à la dilution du liquide.

2. La solubilité des vapeurs de benzol dans le sang de lapin défibriné et dans les érythrocytes hémolysés n'obéit pas à la loi de Henry; le coefficient de solubilité diminue à mesure que la concentration des vapeurs de benzol dans l'air est augmenté. Cette diminution est particulièrement marquée dans les expériences se rapportant aux érythrocytes hémolysés.

РЕЗОЛЮЦИЯ VI ВСЕСОЮЗНОГО СЪЕЗДА ФИЗИОЛОГОВ, БИОХИМИКОВ И ФАРМАКОЛОГОВ ПО ВОПРОСУ О ПЛАНИРОВАНИИ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ ПО ФИЗИОЛОГИИ В ТРЕТЬЕЙ ПЯТИЛЕТКЕ¹

Советская физиология за последние 20 лет после Октябрьской революции в основном достигла такого развития, что она в целом не только не отстает от уровня мировой физиологии, но по ряду разделов занимает ведущее положение.

Однако, наряду с таким общим состоянием нашей физиологии, нужно признать, что по некоторым разделам, имеющим не только общетеоретическое, но и практическое значение, наша физиология не заняла еще должного положения.

Вместе с этим необходимо со всей определенностью подчеркнуть все еще существующий отрыв научно-исследовательской теоретической работы по физиологическим дисциплинам от непосредственных практических задач народнохозяйственной жизни и, в частности, «от практических задач здравоохранения, от наиболее актуальных задач лечения и профилактики».

В основу выработки плана на третью пятилетку, а для физиологических дисциплин по существу на первую пятилетку, наряду с разработкой целого ряда теоретических вопросов, должны быть положены основные вопросы практики, а в данном случае вопросы медицинской практики, как первоочередные, которые и определяли бы основное направление научной работы физиологических дисциплин в третьей пятилетке.

Такая связь теоретической физиологии с разрешением вопросов медицинской практики не должна иметь характера подчинения физиологических дисциплин клинике. Физиология с ее разработанными историческими методами должна изучать биологические проблемы человеческого организма в важных и основных в функциональном отношении разрезах и решать их своими физиологическими методами и своими путями. Отсюда основным направлением научной работы физиологических дисциплин должно быть создание теории физиологии человека.

Физиология, исходя из изучения физиологических закономерностей человеческого организма, должна подойти к проблеме биологически возможного управления физиологическими процессами и этим самым создавать необходимые теоретические предпосылки и к воздействию на патологические процессы в организме.

В разрезе таких установок в третьей пятилетке физиология, стремясь к совместной работе с морфологами, биохимиками, биофизиками, патологами и клиницистами и разрешая все поставленные проблемы в свете филогенетического и онтогенетического их развития, должна построить план таким образом, чтобы наметились контуры физиологии человека, изучающей человека в его функциональном и морфологическом единстве.

Физиологические науки, являясь по своей природе естественнонаучными биологическими дисциплинами и в то же время одними из основных теоретических дисциплин медицинских наук, могут и должны органически включиться в разработку основных вопросов практики нашего советского здравоохранения по двум направлениям: 1) по линии выявления общих и частных закономерностей здорового человеческого организма, что является необходимым для разработки целого ряда вопросов оборонного характера, в особенности по линии авиационной медицины, основных вопросов физиологии труда, питания, работоспособности, отдыха, физкультуры, а также при различных лечебных и профилактических мероприятиях; 2) по линии непосредственного участия в разработке основных вопросов медицинской практики.

Насколько ясно участие физиологических дисциплин по выявлению общих и частных физиологических закономерностей здорового человеческого организма, настолько еще недостаточно определилось участие физиологических дисциплин в разработке основных вопросов медицинской практики. Прежде всего возник вопрос о том, какие конкретные проблемы современной медицинской практики являются основными. Этот вопрос был разрешен постановлением Совета народных комиссаров СССР от 15/VI 1936 г. в связи с докладом ВИАМ. «Совет народных комиссаров Союза ССР обращает внимание всех работников медицинской науки и здравоохранения на то, что медицинская наука в СССР, успешно работая в деле построения теоретических основ современной медицины, в то же время в области практического лечения вопросов лечебной практики, а также в деле разработки современных средств

¹ Доклад о планировании научно-исследовательской работы по физиологии в третьей пятилетке на VI Всесоюзном съезде физиологов, биохимиков и фармакологов в Тбилиси был сделан проф. И. П. Разенковым.

борьбы с распространенными болезнями отстает от уровня современных достижений медицины ряда стран».

«В соответствии с этим Совнарком Союза ССР считает основным недостатком ВИЭМ известный отрыв его научно-исследовательской работы от практических задач здравоохранения, от наиболее актуальных задач лечения и профилактики».

«Действительный подъем здравоохранения на более высокую ступень невозможен без всестороннего развития научной медицины, неразрывно связанной с делом повседневной борьбы с распространенными заболеваниями заразными болезнями, эпидемиями».

И далее: «Предложить ВИЭМ так перестроить свою научно-теоретическую работу на основе обобщения огромного опыта научно-исследовательской и практической работы в СССР с должным широким учетом опыта других стран, чтобы направить ее на разрешение важнейших практических проблем в области новых методов лечения и профилактики, в особенности таких заболеваний, как рак, туберкулез, грипп, малярия, тиф, скарлатина, ревматизм».

Ясно, что постановление Совнаркома имеет в виду не только ВИЭМ, но и всю нашу советскую медицинскую науку.

Далее, в связи с этим возник другой вопрос о том, каким образом физиологические науки могут принять участие в разрешении поставленных проблем, хотя эти проблемы по существу своему не являются физиологическими проблемами. Очевидно, что во всех указанных проблемах необходимо найти то самое существенное и общее, во что все указанные проблемы упираются и что могло бы быть предметом физиологического изучения. Этим существенным и общим для всех указанных проблем является вопрос о реактивности организма. Выявление общих и частных физиологических закономерностей изменения реактивной способности органов, тканей, систем, органов и организма в целом, определения роли и значения в этих процессах нервной системы, гуморальных факторов и отдельных органов и тканей с целью овладения этими закономерностями и использования их в интересах здорового и больного человека — вот задачи физиологических дисциплин при разработке проблемы реактивности организма.

Несомненно, что к настоящему времени в нашей теоретической физиологии разработка многих основных физиологических проблем досрочно такого теоретического уровня, что с их позиций уже можно с успехом разрешать и проблему реактивности организма. По существу и в настоящее время многие физиологические лаборатории, школы и отдельные работники так или иначе занимаются вопросами реактивности организма. Но работа эта в большинстве случаев идет без особого осознания целенаправленности в направлении изучения реактивности человеческого организма, что и делает эту работу по данной проблеме в практическом отношении мало эффективной. Необходимо в дальнейшем сконцентрировать основное внимание на реактивности организма и этим самым принять участие в разрешении проблем медицинской практики.

Что касается отдельных проблем в плане третьей пятилетки, то их можно здесь наметить лишь в общем виде с тем, чтобы в соответствующих научных учреждениях в зависимости от тех или других условий, эти проблемы и направления были бы надлежащим образом конкретизированы. Эти проблемы могут быть распределены на следующие три группы:

1. Дальнейшее развитие тех проблем, которые уже выявились как оригинальные направления нашей советской физиологии и которые достигли такого теоретического уровня, что с их позиций уже можно решать и практические вопросы медицины.

2. Усиление разработки таких проблем, которые хотя и разрабатываются у нас в Союзе, но еще не достигли такого теоретического уровня, чтобы с их позиций можно было принимать эффективное участие в разработке вопросов медицинской практики.

3. Развитие таких разделов физиологии, которые у нас разрабатываются слабо или совсем не разрабатываются, значение же которых для разрешения вопросов медицинской практики очень велико.

К первой группе проблем можно отнести следующие:

1. ПРОБЛЕМЫ ФИЗИОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

1. Физиология вегетативной нервной системы.
2. Нервная трофика.
3. Гемато-энцефалический барьер.
4. Взаимоотношение соматической и вегетативной нервной системы.
5. Локализация функций.
6. Координация систем и функций в организме.
7. Системность в развитии и интеграция нервных процессов.

II. НЕРВНЫЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯЦИИ ОРГАНИЗМА

1. Гуморальная природа нервного возбуждения.
2. Механизм нервных и гуморальных регуляций.
3. Взаимоотношение нервных и гуморальных регуляторов.
4. Взаимоотношение регуляторов с регулируемым субстратом и др.

Некоторые из указанных проблем, в особенности физиология вегетативной нервной системы, нервная трофика, гемато-энцефалический барьер, нервная и гуморальная регуляция организма и др., получили в нашем Союзе наибольшее развитие и уже наметили определенные пути к совместной работе с клиницистами над разрешением вопросов клинической практики.

Дальнейшая разработка этих проблем в направлении понимания сущности механизмов изменения реактивной способности под влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов внесет ясность в понимание сущности многих патологических процессов больного человека (при различных инфекционных заболеваниях, раке, ревматизме, туберкулезе, гриппе, шоке, боли и др.) и поможет применять соответствующие формы различных лечебных и профилактических мероприятий и, в частности, физиотерапевтических, климатических и бальнеологических, а также выявить закономерности основных вопросов авиационной медицины, физиологии труда, работоспособности, отдыха и физкультуры, питания, влияния на организм физических и химических факторов и др.

Здесь же необходимо указать и на физиологическую разработку основных эндокринологических вопросов, имеющих очень большое клиническое значение, но разрабатываемых у нас по преимуществу в клиническом направлении.

Такими основными эндокринологическими вопросами физиологического исследования могли бы быть следующие:

1. Роль эндокринной функции в нервно-гуморальной регуляции организмов.
2. Влияние эндокринного аппарата на морфогенетические изменения организма в онто- и филогенезе.
3. Связь между гормональной деятельностью и образованием в организме медиаторов.
4. Синтез отдельных гормонов и др.

III. ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

1. Механизм условных рефлексов.
2. Филогенез высшей нервной деятельности.
3. Онтогенез высшей нервной деятельности.
4. Высшая нервная деятельность и вегетативная нервная система.
5. Нейродинамика речевой деятельности и др.

Разработка указанных проблем имеет не только важное теоретическое значение для понимания сущности явлений мозговой деятельности, но является необходимой и для раскрытия ряда патологических состояний, в частности, вопросов шизофрении, неврозов и некоторых нарушений при органических заболеваниях центральной нервной системы. Не приходится подчеркивать, что наш коллектив советских физиологов, прежде всего ученик Ивана Петровича Павлова, обязан всемерно углублять и развивать дальнейшую разработку его наследства в области высшей нервной деятельности.

IV. ФИЗИОЛОГИЯ ОРГАНОВ ЧУВСТВ

1. Динамика проведения возбуждения в афферентном волокне.
2. Изучение морфологических структур зрительного и слухового аппарата от периферического конца до коркового образования.
3. Процессы взаимодействия в афферентных системах.
4. Роль вегетативной нервной системы в рецепции и организации взаимодействия.
5. Функция вестибулярного аппарата и его механизма.
6. Механизмы боли.

Из разработки этих проблем вытекают для практики вопросы усиления функций одних органов чувств через воздействие на другие органы чувств, борьба с глухонемой и тугоухостью путем мобилизации остальных нормальных рецепторов; борьба с шумом и изучение механизма некоторых патологических процессов в глазу (например, глаукомы), ряд практических выводов для клиник нервных и кожных заболеваний и выход в практику по профотбору, особенно для летных и парашютных профессий.

V. ВОЗБУЖДЕНИЕ

1. Возбудимость:

а) количественная характеристика возбуждения путем разработки соответствующих констант и изучение связи этих констант с внутриклеточными физико-химическими процессами;

- б) константы возбуждения и функция;
 - в) константы возбуждения и строение возбудимых тканей;
 - г) передачи изменений возбудимости на расстоянии;
 - д) патологические изменения констант возбуждения.
 - 2. Физико-химия возбуждения.
 - 3. Особенно необходимо обратить внимание на проблему парабיוза, так как это наиболее оригинальная постановка вопросов в советской физиологии, связанная с учением о возбуждении и достигшая высокого теоретического уровня.
 - 4. Анализ тонуса.
 - 5. Проблема торможения.
 - 6. Электрофизиология в направлении:
 - а) изучения токов действия центральной нервной системы;
 - б) электрических явлений в гладкой мускулатуре, железах;
 - в) электрокардиографии.
- Особенно необходимо указать на разработку электрофизиологических вопросов, которые у нас являются отсталым участком и где мы имеем техническое отставание. Учитывая всю важность выхода в практику электрофизиологических методов и установок для целей диагностики и терапии (исследования биотоков при различных нервных и психических заболеваниях, хронаксиметрии и др.), а также при использовании их как методов при решении вопросов оборонного характера и вопросов физиологии труда, на этот раздел необходимо обратить особое внимание.

VI. ПИЩЕВАРЕНИЕ

- 1. Механизмы секреторной деятельности пищеварительных желез.
 - 2. Моторная деятельность желудочно-кишечного тракта.
 - 3. Всасывающая способность желудочно-кишечного тракта.
 - 4. Экскреторная функция желудочно-кишечного тракта.
 - 5. Инкреторная функция желудочно-кишечного тракта.
 - 6. Взаимоотношение между функциональными и морфологическими изменениями органов пищеварения.
 - 7. Витамины и органы пищеварения.
 - 8. Физические факторы — высокая температура, лучистая энергия и др. и органы пищеварения.
 - 9. Микрофлора желудочно-кишечного тракта и деятельность органов пищеварения.
 - 10. Условия высоких полетов и пищеварение и др.
- Ряд указанных проблем из области пищеварения в своей теоретической разработке, в особенности в школе И. П. Павлова, достиг такого состояния, что уже намечались определенные пути не только к использованию этих данных в целях выработки норм питания для различных возрастов и различных профессий, но и к совместной работе с клиницистами над разрешением многих вопросов клинической практики не только при заболеваниях самих органов пищеварительного тракта, но и целого ряда других общих заболеваний — печени, почек, сердца, нервной системы и др.
- Вместе с этим по ряду указанных проблем, например, витамины и органы пищеварения, микрофлора и органы пищеварения, условия полетов и органы пищеварения и др., несмотря на большую их практическую значимость для здорового и больного человека, еще очень мало имеется исследований и ощущается настоятельная необходимость усилить их разработку.

VII. ПРОНИЦАЕМОСТЬ

- 1. Исследование функциональных и патологических изменений проницаемости клеток, тканей и органов как основы обмена с непосредственной средой.
 - 2. Механизмы направленного движения веществ через тканевые мембраны.
 - 3. Механизмы распределения и накопления веществ в клетке.
 - 4. Проницаемость кожи.
 - 5. Проницаемость слизистой желудочно-кишечного тракта.
- Все указанные разделы должны разрабатываться под углом зрения выяснения закономерностей изменений проницаемости органов и тканей человеческого организма, что поможет понять сущность некоторых патологических процессов и наметить соответствующие лечебные и профилактические мероприятия, в особенности по линии физиотерапии, бальнеологии, климатологии и др.

Во вторую группу можно отнести те вопросы, которые у нас в Союзе хотя и разрабатываются, но в недостаточной мере; ввиду же большой их практической значимости необходима их дальнейшая разработка.

Эти вопросы следующие.

VIII. ПИТАНИЕ, ОБМЕН ВЕЩЕСТВ, ВИТАМИНЫ

Основными вопросами обмена веществ и энергии могут быть следующие:

1. Количественная и качественная оценка пищевых рационов.
2. Использование белков организмом.
3. Использование жиров и липоидов организмом.
4. Использование углеводов организмом.
5. Роль и значение солей в пищевых рационах.
6. Изменения общего обмена веществ и энергии при различных климатических условиях.

Нужно признать, что работы по общему обмену веществ и энергии у нас в Союзе ведутся недостаточно интенсивно. Во всяком случае ведущие работы в этом направлении не соответствуют ни общему уровню развития нашей советской теоретической физиологии, ни задачам нашей практической медицины. Необходимо всеми мерами способствовать развитию у нас разработки вопросов общего обмена веществ и энергии так, чтобы по возможности во всех основных научных физиологических учреждениях эта линия работы была представлена не только для разрешения собственно вопросов обмена, но и как методические способы при решении целого ряда других теоретических физиологических и практических клинических вопросов.

По питанию. Ввиду исключительной важности разработки вопросов питания для практики (для Красной армии и др.) необходимо основное внимание направить на следующие актуальные вопросы:

1. Нормы детского питания.
2. Нормы питания беременных и кормящих женщин.
3. Нормы питания для Красной армии.
4. Нормы питания для различных профессиональных групп.
5. Нормы питания при различных климатических высокогорных и высокоширотных условиях.

Витамины. Этот участок работы у нас в Союзе является наиболее отсталым. Между тем практическое значение этих вопросов огромно. Нужно этот раздел как в теоретическом, так и в практическом отношении поднять до современного уровня нашей общей теоретической физиологии и в соответствии с задачами практики.

Основными вопросами этого раздела должны быть следующие:

1. Изучение гиповитаминозных состояний у экспериментальных животных в клинике:
 - а) изменение реактивной способности организма под влиянием витаминного голодания (при прочей полноценности питания);
 - б) значение витаминов в сопротивляемости организма инфекциям и толерантности по отношению к токсикозам (в широком значении этого слова).
2. Механизм действия витаминов на организм:
 - а) взаимоотношения между действием витаминов и нервной системой;
 - б) взаимоотношения между действием витаминов эндокринных факторов и ферментов;
 - в) систематическое изучение фармакодинамических свойств витаминов.
3. Систематическое наблюдение в клинике над действием витаминов с целью учета оптимальных количеств потребления витаминов.
4. Синергизм в действии витаминов.
5. Химия межклеточного обмена в животном организме и витамины (химическая характеристика тканевого и органного обмена при различных степенях витаминного голодания и в зависимости от возраста).

IX. РАБОТОСПОСОБНОСТЬ, ОТДЫХ И ФИЗКУЛЬТУРА

В этом разделе основное внимание должно быть сосредоточено на изучении роли тренировки и упражняемости как факторов, способствующих повышению работоспособности. Вместе с этим здесь необходимо уделить внимание также вопросу стимулирования организма применением различных физических и химических факторов с целью повышения работоспособности организма.

В связи с проблемой отдыха основное внимание должно быть сосредоточено на анализе хода восстановительного процесса.

Указанные направления — тренировка, упражняемость и анализ хода восстановительного процесса — могут иметь непосредственное отношение и к вопросам физкультуры.

В связи с этими конкретными проблемами могут быть следующие:

1. Роль и анализ центральной нервной системы в явлениях тренировки, упражняемости и хода восстановительного процесса.
2. Роль органов чувств при тренировке, упражняемости и ходе восстановительного процесса.

1 В конце печатается специальная резолюция по вопросам физиологии труда.

3. Роль вегетативной нервной системы при тренировке, упражняемости и ходе восстановительного процесса.

4. Роль двигательного аппарата при тренировке, упражняемости и ходе восстановительного процесса.

Выдвижение указанных проблем как ведущих в третьей пятилетке не исключает исследования и других вопросов, связанных с изучением тренировки, упражняемости и хода восстановительного процесса, а именно: значение сердечно-сосудистой системы, изменения процессов обмена веществ и энергии, эндокринных факторов и др.

Необходимо подчеркнуть, что в разработке всех указанных в этом разделе вопросов должны принимать участие не только физиологи труда, но и все другие физиологи, разрабатывающие указанные выше физиологические проблемы.

В третью группу можно отнести те вопросы, которые у нас в Союзе разрабатываются недостаточно или совсем не разрабатываются, практическая клиническая же их значимость очень велика. Исследование многих патологических процессов, связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ангина, артериосклероз и др.), заболеваниями легких, в особенности при воздействии отравляющих веществ, заболеваниями кожи, а также использованием физических (различных видов лучистой энергии, внешней температуры, давления, влажности) и химических факторов, в клиниках будет невозможно, если под эти вопросы не будет подведена глубокая теоретическая физиологическая база. Еще в большей степени разработка этих разделов необходима для разрешения многих важных вопросов оборонного характера, в особенности по линии авиационной медицины, физиологии труда, отдыха и физкультуры.

Эти вопросы следующие: гемодинамика; лимфообращение; физиология кожи; влияние внешних факторов, физических и химических, на организм; физиология дыхания.

Х. СТАРЕНИЕ

Рассматривая старение не как патологический, а как физиологический процесс, необходимо направить разработку этой проблемы по линии изучения процессов угасания отдельных органов и тканей, в особенности нервной системы, и процессов их постепенного восстановления при различных условиях под углом зрения поддержания максимальной длительности нормальных физиологических процессов.

Ввиду огромной практической важности проблемы старения физиологические науки должны эту проблему сделать одним из основных предметов своего изучения.

XI. РАННЯЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ (ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ) ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ

Этот вопрос, имеющий очень большое клиническое и практическое значение, до сих пор проходил мимо физиологических дисциплин. Между тем в этом вопросе физиологические дисциплины могли бы оказать существенную помощь клиникам при диагностике заболеваний различных органов и тканей.

Необходимо в третьей пятилетке физиологическим наукам эти вопросы сделать также одними из основных в своей работе.

Заканчивая обзор проблем, подлежащих разработке в третьей пятилетке, необходимо еще раз подчеркнуть, что при их исследовании основное внимание должно быть направлено прежде всего на разрешение указанных в постановлении СНК важнейших практических проблем в области новых методов лечения и профилактики, в особенности таких заболеваний, как рак, туберкулез, грипп, малярия, скарлатина, тиф, ревматизм, и на разработку основных вопросов, связанных с обороной страны, авиационной медициной, физиологией труда, физиологией питания (в особенности в области физиологии витаминов и влияния на организм физических и химических факторов).

Для лучшей координации планирования работы по физиологическим дисциплинам и для разработки соответствующих организационных мероприятий считать необходимым организовать при Ученом медицинском совете НКЗдрава СССР физиологический комитет. Считать также необходимым, чтобы НКЗдрав при проведении всей работы по планированию физиологических дисциплин использовал бы как совещательные органы Всесоюзное общество физиологов, биохимиков и фармакологов, Академию наук, ВИЭМ и другие институты и кафедры НКЗдрава и Наркомпроса.

ПРОФИЛЬ ФИЗИОЛогов в ТРЕТЬЕЙ ПЯТИЛЕТКЕ

Исходя из указанного направления работ физиологических дисциплин и проблематики, намечается необходимость следующих профилей физиологов в третьей пятилетке:

1. Физиологов человека.

2. Физиологов-химиков.
3. Физиологов органов чувств.
4. Электрофизиологов.
5. Физиологов-витаминологов.
6. Физиологов-эндокринологов.

СИСТЕМА ПОДГОТОВКИ ФИЗИОЛОГОВ.

1. Через подготовку аспирантуры обычного типа в соответствующих кафедрах и институтах, а также путем организации внутрисоюзных и заграничных командировок и через систему специальных теоретических циклов в соответствующих институтах.

2. Через подготовку научных сотрудников путем предоставления специальных рабочих мест в соответствующих научно-исследовательских институтах и кафедрах и путем устройства специальных теоретических циклов в институтах.

3. Для внедрения физиологических методов в работу клиник и повышения теоретического уровня клиницистов необходимо ввести систему подготовки клиницистов путем предоставления специальных рабочих мест по физиологии в соответствующих институтах и кафедрах.

Для подготовки физиологов указанных профилей необходимо забронировать определенное количество кончающих естественнонаучные и медицинские вузы для направления их в аспирантуру в институты.

Исходя из того, что педагогическая работа невозможна без научно-исследовательской работы, необходимо освободить научных работников от многих совместительств, отрицательным образом сказывающихся на их научно-исследовательской работе, а также не допускать перегруженности чисто педагогической работой.

Еще больше усилить плановость в подборе и подготовке научных кадров, учитывая, что при планировании научно-исследовательской работы и подготовки научных кадров необходимо добиться, чтобы не было случайностей в подборе кадров и чтобы были выработаны соответствующие общие нормы подготовки молодых научных кадров.

В целях возможно быстрого использования научных достижений настоятельно необходимо усиление издания научно-исследовательских работ. Объем журналов по физиологии, биохимии и фармакологии должен быть значительно увеличен; должно быть расширено и ускорено печатание трудов лабораторий, институтов и кафедр и монографий по разрабатываемым научным проблемам. В противном случае многие законченные исследования, задерживаясь печатанием на многие годы, теряют свое значение¹.

Исходя из того, что сеть существующих кафедр и научно-исследовательских институтов в СССР с количественной стороны является в основном достаточной, в третью пятилетку эту сеть необходимо укрепить и расширить как путем увеличения кадров научных и научно-технических работников, так и путем повышения качества их подготовки, а также широкого внедрения новейшей техники исследования, как-то: тонких электроизмерительных приборов, осциллографов, радиоусилительных установок и др.

Вместе с этим необходимо усилить снабжение кафедр и институтов, в особенности периферических, иностранными журналами и литературой.

Особенно необходимо подчеркнуть актуальность усиления организационно и материально в третью пятилетку научно-исследовательской базы при кафедрах физиологии в вузах, которые и явятся большим резервуаром для развертывания научно-исследовательской работы в третью пятилетку.

Для улучшения работы существующей сети научно-исследовательских институтов и кафедр, особенно в связи с необходимостью количественного и качественного расширения людского состава указанных учреждений и нового технического оснащения их, необходимо предусмотреть в третьей пятилетке строительство жилых зданий для научных работников институтов и кафедр и для молодых кадров,готавливаемых через систему аспирантуры.

Исходя из того, что работа ныне существующих институтов и кафедр в значительной мере тормозится отсутствием не только новых технических установок, но и обычных простых физиологических приборов, как-то: кимографов, индукционных катушек, электродов и других физиологических и электрофизиологических приборов, необходимо добиться создания специальных центров в системе Наркомтяжпрома и НКЗдрава, которые ведали бы вопросами лабораторного оборудования и выделения достаточного количества заводов для его производства.

Существующая практика организации небольших производственных мастерских и конструкторских бюро при ряде кафедр и институтов не может восполнить огром-

¹ В конце прилагаются предложения, разработанные специальным совещанием съезда и принятые съездом, по вопросам издательской деятельности в области физиологии, биохимии и фармакологии.

ной нужды в простой физиологической аппаратуре, не говоря уже об изготовлении сложных и новых технических приборов.

Вместе с этим необходимо подчеркнуть, что отсутствие достаточной технической базы, широко используемой за границей, является одной из существенных причин нашего отставания в разрешении целого ряда физиологических вопросов, имеющих не только теоретическое, но и практическое клиническое значение. Вследствие этого в Наркомаше и НКЗдраве должны быть созданы специальные разделы по конструкции и производству нового типа аппаратуры, уже применяемой в Европе и Америке, как-то: усилительных установок, осциллографов, тонкой измерительной аппаратуры, струнных гальванометров и др.

Просить НКЗдрав СССР поставить все указанные вопросы на разрешение Совнаркома.

В помощь же вновь развиваемым отраслям промышленности необходимо рекомендовать создание небольших конструкторских ячеек при основных физиологических институтах.

РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ВОПРОСАМ ФИЗИОЛОГИИ ТРУДА

1. Съезд констатирует совершенную недостаточность докладов по физиологии труда, представленных на настоящем съезде. Этот факт свидетельствует о том, что ведущаяся как по физиологии человека, так и, в частности, по физиологии труда исследовательская работа не соответствует по своему размаху и глубине громадным запросам практики социалистического строительства и что постановления IV и V Всесоюзных съездов физиологов по разворачиванию этих областей физиологии не были полностью реализованы.

2. Съезд считает необходимым ввести в пятилетний план работ по физиологии в СССР проблематику по физиологии труда, выделив ее в особый раздел плана. Основными проблемами на третью пятилетку по физиологии труда съезд считает:

- а) физиологию тренировки к работе;
- б) процессы восстановления и отдых после работы;
- в) регуляцию физиологических процессов в работающем организме;
- г) рецепторные функции у работающего человека;
- д) гемодинамические функции в связи с работой;
- е) координацию движений при работе;
- ж) проблемы воздействия факторов внешней среды на организм: 1) пониженного давления, 2) повышенного давления. 3) лучистой энергии и конвекционного тепла.

3. При общем комитете по планированию физиологических наук в третьей пятилетке должна быть создана специальная комиссия по планированию работ по физиологии труда, в состав которой, наряду со специалистами физиологами труда, должны быть включены общие физиологи, с одной стороны, представители гигиенических наук — с другой, а также и работники в области физиологии физической культуры.

4. Съезд поручает правлению Общества физиологов созвать специальное совещание по вопросам физиологии труда с привлечением к участию в этом совещании также представителей общей физиологии и гигиенических дисциплин.

5. Съезд считает необходимым фиксировать особое внимание на подготовке новых кадров физиологов труда. Съезд поручает правлению Общества физиологов принять ряд срочных мер в этом направлении, обеспечивающих солидную подготовку этих кадров как по общей физиологии, так и по смежным дисциплинам.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ СОВЕЩАНИЯ ПО ВОПРОСАМ ИЗДАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ОБЛАСТИ ФИЗИОЛОГИИ, БИОХИМИИ И ФАРМАКОЛОГИИ

Учитывая быстрое и интенсивное развитие исследовательской работы в области физиологии, биохимии и фармакологии, рост кадров специалистов и увеличение числа кафедр, ведущих преподавание в этой области, VI Всесоюзный съезд физиологов, биохимиков и фармакологов выражает следующие пожелания, касающиеся издания специальной литературы:

- а) В области учебной литературы:

1. Признавая, что советская наука и практика преподавания созрела до создания советской учебной литературы, считать целесообразным проведение конкурса на составление новых учебников по физиологии и биохимии для медвузов и издание наилучших из них на русском языке и языках национальных республик.

2. В ближайшие годы выпустить советское детальное руководство по физиологии, удовлетворяющее требованиям преподавания этого курса в университетах. Считать целесообразным привлечение для этого нескольких авторов.

б) В области периодической литературы:

1. Ввиду крайней перегрузки редакционного портфеля «Физиологического журнала СССР», заполненного уже на весь 1938 г., считать необходимым увеличение его листажу до 15 печатных листов.

2. Считать необходимой реорганизацию «Архива биологических наук» в направлении превращения его в журнал, посвященный специально физиологии и патофизиологии человека.

3. Учитывая важное значение развертывания работы в области фармакологии, токсикологии и экспериментальной патологии, считать желательным создание специального журнала, посвященного этим дисциплинам.

4. Ввиду того, что пользование иностранной литературой является мало доступным для значительной части работников, а также с целью обеспечить всесторонний охват работ, выходящих в СССР, необходимо создание специального реферативного журнала по теоретическим и медико-биологическим дисциплинам по типу «Berichte». Существующие в настоящее время реферативные журналы ни в коей степени не обеспечивают этой потребности.

в) В области неперiodических изданий:

1. Считать необходимым приступить к плановому изданию серий монографий, посвященных успехам и современным проблемам медико-биологических дисциплин и своевременно освещающих на достаточно высоком теоретическом уровне текущие достижения советской и западной науки.

2. Наряду с этим необходимо издание серий учебных пособий по специальным вопросам, предназначенных для студентов в качестве дополнений к учебным курсам.

3. Считать необходимым усиление в серии классиков издания основных работ классиков физиологии и биохимии. Наряду с изданием этой исторической серии, является желательным издание тематических сборников выдающихся современных работ.

г) В области справочной литературы:

1. В целях удовлетворения все растущей потребности у советских физиологов в справочниках методического характера считать своевременной подготовку к изданию справочников типа «Arbeitsmethoden» Тигерштедта, Петерфи и Гоппе-Зейлера.

Желательно в первую очередь издание сборников оригинальных советских методик.

Съезд физиологов считает, что современный уровень советской физиологической науки позволяет в значительной степени обеспечить издательскую деятельность трудами советских ученых. Поэтому он призывает Общество физиологов взять на себя инициативу по привлечению возможно более широких и квалифицированных кадров авторов и редакторов физиологической литературы и оказанию этим содействия в выполнении ответственных задач Биомедгиза.

Отв. редактор Л. А. Орбели

Сдано в производство 22.II.1938.
Подписано к печати 28.IV.1938.

Техн. редактор Е. Болдырева.
Выпускающий Ю. В. Барсуков.

Заказ 2035.

Биомедгиз № 116.

Формат 72×105²/₁₆.

Тираж 2 000

Уполн. Главд. Б-42634

печ. л. 11³/₄.

авт. л. 17.

в 1 п. л. 62 000 экз.

3-я фабрика книги «Красный пролетарий» треста «Полиграфкингиз», Москва, Краснопролетарская, 16.

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр:
В. А. Белицер (Москва), Анаэробные химические реакции в мышце	475
Д. С. Воронцов (Киев), К вопросу о механизме периферического торможения скелетной мышцы	502
Л. Г. Трофимов и В. С. Раевский (Москва), Изменение хронаксии моторной зоны коры головного мозга собаки при раздражении центрального конца п. vago-sympathici	515
А. П. Крючкова (Москва), Нервная регуляция деятельности дыхательного аппарата в онтогенезе. Сообщение I	523
А. А. Маркосян (Москва), О влиянии холина и ацетилхолина на хронаксию двигательной зоны мозговой коры	532
Е. Б. Бабский (Москва), Об образовании физиологически активных веществ в нервных стволах. Сообщение I	536
А. О. Долин и В. В. Яковлева (Ленинград), Проба анализа отдельных физиологических закономерностей поведения собаки в лабиринте	547
Р. Б. Гарибьян (Ростов-на-Дону), О пищевых и оборонительных секреторных и двигательных безусловных реакциях у собаки. Сообщение III	563
С. М. Дионесов (Ленинград), Новые материалы к вопросу о механизме торможения желудочной секреции адреналином и препаратами задней доли мозгового придатка	575
А. И. Венчиков и Е. Ф. Боговарова (Ашхабад), Электрические явления в желудке при раздражении блуждающего нерва	581
Т. И. Батуренко (Днепропетровск), Пептонный шок у собак с нарушенными функциями вегетативной нервной системы	586
В. Г. Миролюбов и А. П. Аполлонов (Москва), Влияние больших высот на организм без и с добавлением к вдыхаемому воздуху углекислого газа	604
Л. М. Макаревич-Гальперин (Харьков), Влияние мясного рациона на гликоген и молочную кислоту у мышц в покое и при физической работе	620
И. Я. Штрум (Ленинград), Экспериментальные данные о комбинированном действии СО и Н ₂ S	624
Т. А. Штессель (Ленинград), Исследования о комбинированном действии наркотиков. Сообщение III	630
С. А. Иконникова (Ленинград), Влияние различных факторов на сорбцию наркотиков кровью	636
Зоологов, биохимиков и фармакологов по исследовательской работы по физиологии	644

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

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

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

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ И ПОДПИСЧИКОВ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО
ЖУРНАЛА СССР им. И. М. СЕЧЕНОВА

С 1937 г. издание журнала переведено из Ленинграда в Москву. Одновременно несколько изменяется и характер журнала. Кроме экспериментальных работ по физиологии, биохимии и фармакологии, журнал будет помещать также проблемные и обзорные статьи, дающие критический анализ современного состояния важнейших проблем физиологии, биохимии и фармакологии и отражающие итоги работы соответствующих советских лабораторий. Кроме того, в журнале вводятся отделы критико-библиографический и научной хроники. Задачей последнего отдела является отражение в первую очередь деятельности различных филиалов и отделений Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов, а также различных конференций, совещаний, создаваемых Академией наук, Всесоюзным институтом экспериментальной медицины, НКЗдравом СССР и другими учреждениями. В связи с вышеизложенным редакция просит направлять журналу соответствующие материалы.

В отношении посылаемых в редакцию экспериментальных работ редакция просит авторов строго придерживаться следующих правил:

1. Рукописи должны быть четко отпечатаны на машинке на одной стороне листа. Размер рукописи не должен превышать $\frac{1}{2}$ листа (20 000 печ. знаков). Рукописи большего размера могут присылаться только после предварительного согласования с редакцией.

2. Если в статье имеются рисунки, диаграммы, фотографии и т. п., то должна быть приложена опись рисунков, а подписи к ним должны быть отпечатаны на отдельном листе в 2 экземплярах.

Ввиду того, что большое количество рисунков крайне задерживает печатание журнала, редакция просит по возможности ограничивать их число и, как правило, не давать больше 4—5 рисунков на статью.

3. К каждой рукописи должно быть приложено резюме (не более 3 000 знаков) для перевода на один из иностранных языков (или готовый реферат на иностранном языке).

4. На рукописи должна быть указана лаборатория, где данная работа выполнялась, а также надпись руководителя учреждения или лаборатории о его согласии на печатание статьи.

5. В журнале печатаются только статьи, еще нигде не опубликованные. Печатаемые в журнале статьи не могут быть одновременно помещаемы в другие русские и иностранные журналы.

6. Фамилии иностранных авторов в рукописях должны быть даны в оригинальной транскрипции и вписаны совершенно разборчиво (на машинке или от руки печатными буквами).

7. Литературный указатель помещается обязательно в конце статьи, причем после названия журнала указываются том, страница, год (например, Физиологический журнал СССР, 19, 203, 1935); при указании названий журналов следует приводиться их международная транскрипция.

8. В случае несоблюдения указанных правил рукописи будут возвращаться обратно.

9. Редакция оставляет за собой право сокращать статьи в случае надобности.

10. Редакция просит авторов в конце статей указывать свой адрес, имя и отчество.

11. Рукописи следует направлять по адресу: Москва, Всехсвятское, Балтийский поселок, 13, Всесоюзный институт экспериментальной медицины, проф. С. Я. Капланскому для редакции Физиологического журнала СССР.

Рукописи по Ленинграду можно направлять по адресу: почт. отд. Колтуши (Ленингр. обл.), Биостанция им. акад. И. П. Павлова, доц. С. М. Дионесову.

Редакция