

24c 1-2/17 49 10/8

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. 5

НАРКОМЗДРАВ СССР · МЕДГИЗ
МОСКВА · 1938

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА

ОСНОВАН И. П. ПАВЛОВЫМ в 1917 г.

ОРГАН ВСЕСОЮЗНОГО ОБЩЕСТВА
ФИЗИОЛОГОВ, БИОХИМИКОВ И ФАРМАКОЛОГОВ

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

акад. Л. А. ОРБЕЛИ

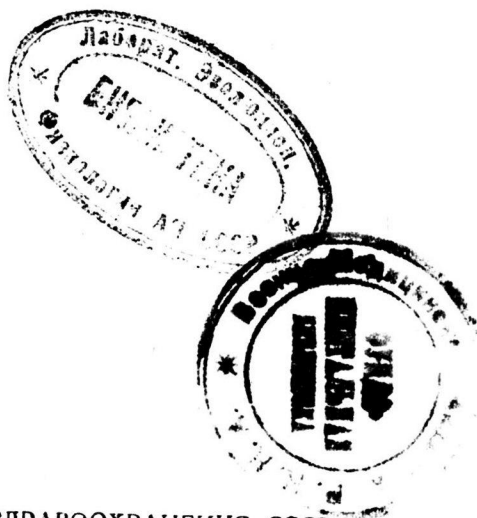
ЗАМ. ОТВ. РЕДАКТОРА

проф. И. П. РАЗЕНКОВ и проф. С. Я. КАПЛАНСКИЙ

ОТВ. СЕКРЕТАРЬ

С. М. ДИОНЕСОВ

ТОМ XXIV. ВЫП. 5



1116, 272.

НАРОДНЫЙ КОМИССАРИАТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
ГОСУДАРСТВЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МОСКВА — 1938

Ответственный редактор **Л.-А. Орбели**

Сдан в производство 2.IV.1938 г.

Техн. редактор И. Н. Хоменко

Подписан к печати 9.VII.1938 г.

Выпускающий М. В. Аксенфельд

Медгиз № 191. 72×105/16.

11½ п. л.

17,25

Емк. 60 000 зн.

Уполн. Главл. Б-45441

Заказ № 410.

Тираж 2 000 экз.

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

К ВОПРОСУ О ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ МЕХАНИЗМЕ УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА НА ОТНОШЕНИЕ

А. А. Новикова

Из сектора физиологии центральной нервной системы Института мозга им. В. М. Бехтерева
(зав. сектором — проф. Э. А. Асратян)

Поступила в редакцию 13.VII.1937 г.

В современной науке принцип целостности деятельности организма завоевал себе признание как среди психологов, так и среди физиологов и неврологов. Психическое и физиологическое явление с этой точки зрения трактуется не как сумма отдельных элементов, а как целостный процесс, имеющий свои закономерности, не выводимые из отдельных его частей.

В психологии широкое распространение получило направление, именуемое *Gestalttheorie* (*Gestaltpsychologie*), представители которого (Koffka, Köhler, Wertheimer, Goldstein, Grünbaum и др.) борются с атомистикой в психологии и физиологии.

Целое не складывается из частей, не определяется ими, а само определяет их — вот основной принцип *Gestalttheorie*.

«Каждое восприятие или представление, каждый двигательный процесс или мысль, — говорит Goldstein, — являются не случайной совместностью частичных содержаний, но всякое психическое образование имеет систематическое строение, в котором отдельные части выступают с различной отчетливостью в соответствии с тем, какое значение в рамках целого они имеют».

Борьба структуралистов против механистического сведения целого к сумме отдельных частей приводит их к другой крайности — к идеалистическому разрыву целого и части, к игнорированию отдельных частей, к отрицанию ценности изучения отдельных сторон целостной деятельности. Отсюда та нетерпимость, какую проявляют гештальтисты к рефлекторной теории вообще и к теории условных рефлексов в частности.

Понимая рефлекс грубо механистически, как строго изолированную машинообразную реакцию, обусловленную лишь внешними причинами, структуралисты доходят до отрицания реальности существования рефлексов. «На сегодняшний день даже основы теории рефлексов становятся проблемой. Даже вопрос, существуют ли вообще рефлексы, требует серьезного обсуждения», говорит Goldstein.

Понятие «структуры», «*Gestalt*» у сторонников этой теории приобретает предельно широкое значение; различные по существу акты поведения, с различной физиологической основой трактуются как «структурные» реакции. «*Gestalt*» теряет конкретное содержание, отрывается от физиологического и анатомического субстрата, становясь «надматериальным» явлением, получая мистический оттенок.

Эта сторона структурной теории дает основание акад. И. П. Павлову говорить следующее: «Гештальтистская психология есть одна из самых неудачных попыток, прямо отрицательных вариаций психологии»¹.

¹ Из беседы «на среде» от 5.XII.1934 г.—анализ *Gestaltpsychologie*.

Конечно, за отрицательными сторонами *Gestalttheorie* мы не должны проглядеть того положительного, что эта теория в себе имеет, а именно подход к психическим явлениям как к целостным процессам, эту идею целостности. Однако для нас целого не существует в отрыве от его частей, а наоборот, мы имеем единство целого и части. Неправоммерно отрицать ценность изучения отдельных сторон деятельности организма, если такое изучение не предполагает сведения целостного поведения к закономерностям отдельных элементов его.

За последнее десятилетие в учении об условных рефлексах акад. И. П. Павлова принцип целостности в изучении работы больших полушарий занимает все большее место. Разрабатывается новая глава физиологии высшей нервной деятельности — глава о системности или о динамическом стереотипе. Анализируя современные течения в психологии, И. П. Павлов пишет следующее: «Современная психология разделилась на два резко враждующих лагеря: старой ассоциативной психологии, противостоит современная *Gestaltpsychologie*. Если определить эти две точки зрения в самых общих и грубых чертах, то, по мнению сторонников ассоциативной психологии, функция больших полушарий сводится к соединению отдельных элементов, ранее друг от друга отделенных, и, следовательно, главной своей задачей это направление ставит анализ устанавливающихся связей; по мнению же представителей *Gestaltpsychologie*, деятельность больших полушарий не допускает дробления, всегда выступая как нечто целое, и их задача направлена на описание и истолкование таких структур поведения животного и человека. Физиология больших полушарий на данном этапе своего развития дает возможность соединить оба этих представления, основываясь на строго фактическом материале. Для нас совершенно ясно, что кора больших полушарий представляет собой сложнейшую функциональную мозаику из отдельных элементов, каждый из которых имеет определенное физиологическое действие — положительное или тормозное. С другой стороны, так же несомненно, что все эти элементы объединены в каждый данный момент в систему, где каждый из элементов находится во взаимодействии со всеми остальными».

Еще до постановки специальных опытов по системности, лишь на основе материалов, получаемых попутно при разработке других проблем физиологии высшей нервной деятельности (Перельцев, Анреп, Купалов, Сирятский, Соловейчик и др.), И. П. Павлов в 1927 г. писал: «Если с одной точки зрения кору больших полушарий можно рассматривать как мозаику, состоящую из бесчисленной массы отдельных пунктов с определенной физиологической ролью в данный момент, то с другой — мы имеем в ней сложнейшую динамическую систему, постоянно стремящуюся к объединению (интеграции) и к стереотипности объединенной деятельности. Всякое новое местное воздействие на эту систему дает себя знать более или менее по всей системе»¹.

Специальные работы по изучению системности в деятельности коры больших полушарий начались относительно поздно. Первое исследование в этом направлении принадлежит Э. А. Асратяну.

В своей работе о динамическом стереотипе Асратян с чрезвычайной четкостью на точных экспериментальных данных показал, что системность является свойством коры большого мозга синтезировать отдельные раздражители, применяемые в определенном порядке, в

¹ Павлов И. П., Лекции о работе больших полушарий головного мозга, стр. 202, Гиз, 1927.

единую цепь и фиксировать эту целостную цепь реакций. Воспроизвести всю систему может один раздражитель, даже не являющийся звеном этой системы. «В коре образуется цепь «заряженных» латентных очагов, которые могут притти в действие и под влиянием одного раздражителя проявиться в определенном порядке», пишет Э. А. Асратян. И дальше, пытаясь уяснить физиологическую основу явления системности, он говорит: «Вследствие сложного взаимодействия, господствующего в системе нервных центров, получается, что каждое активное звено этой цепи, в отличие от безусловного цепного рефлекса, не вызывает деятельности следующего звена, а подготавливает, адаптирует соответствующие нервные элементы к этой деятельности». Таким образом, в этой работе не только констатируется явление системности, динамического стереотипа в работе больших полушарий, но и дана попытка раскрытия интимной стороны образования и воспроизведения системы. Факт системности в дальнейшем был подтвержден в работах д-ров Г. Скипина, В. И. Павловой, О. Ю. Зевальд, Линдберга, Клещева и др.

В лаборатории И. П. Павлова в 1935 г. А. О. Долин по условно рефлекторной методике на высших животных (собаках) получил факты, понимаемые им как «рефлексы на отношение», подобные структурным реакциям, описанным Köhler у кур.

Однако работа д-ра Долина не дает основания судить о физиологическом механизме полученных им реакций, физиологическая основа «рефлекса на отношение» остается невыясненной.

Не дано толкования физиологического механизма реакций на отношения, полученных и проф. В. П. Протопоповым, который пишет следующее: «У собак можно выработать обобщенно-дифференцированные реакции на отношение величины (больше, меньше), отношение в интенсивности окраски (светлее, темнее) и отношение высоты звуков (выше, ниже)» (7).

Проф. И. С. Беритов получил отрицательный результат при выработке условного рефлекса на отношение. На основании своих экспериментальных данных И. С. Беритов пишет следующее: «Итак, наши опыты с образованием индивидуального рефлекса на соотношение интенсивности одного и того же звука совершенно не оправдывают того умозаключения, что рефлекс может образоваться на чистое соотношение интенсивностей». И дальше: «Что касается отношения интенсивностей окраски, наши опыты указывают, что оно не играет заметной роли в жизнедеятельности собаки» (5).

Как видим, ясности в вопросе о реакции на отношения до настоящего времени не имеется, физиологический механизм этого феномена остается нераскрытым.

Экспериментальная часть

Данная работа имела целью выяснение физиологического механизма так называемого рефлекса на отношения и попутно проверку фактов, полученных в лаборатории акад. И. П. Павлова А. О. Долиным.

Исследование проведено по классической секреторной пищевой методике на собаке сильного уравновешенного типа по кличке Сильва, у которой до того нами уже были выработаны положительные условные рефлексы на звонок, касалку, свет и метроном — M_{120} . Кроме того, у Сильвы имелся тормоз — дифференцировка на M_{60} , которая была настолько упрочнена, что почти постоянно давала нулевой эффект. При выработке условных рефлексов и дифференцировки

и в дальнейших опытах мы не придерживались определенного порядка в применении раздражителей, однако в начале каждого опыта мы давали несколько (2—3) положительных раздражителей (хотя и различных в разных опытах), один — дифференцировочный и снова несколько положительных. Таким образом, в каждом опыте за тормоз-

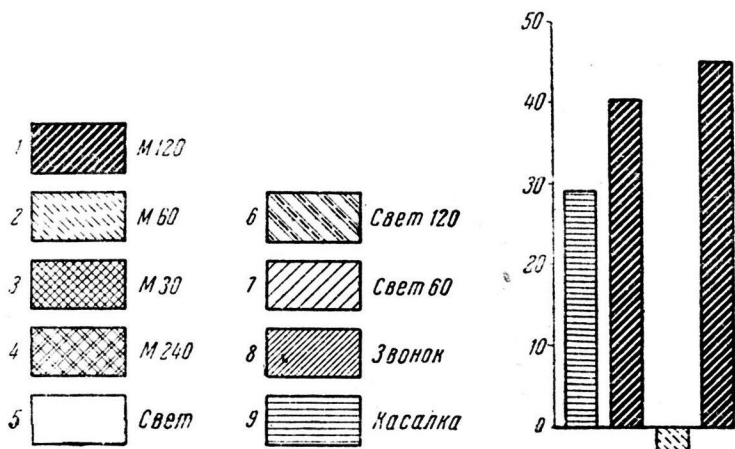


Рис. 1. Контрольный опыт 15.XII.1935 г. Условные обозначения

ным раздражителем следовал неизменно положительный сигнал, что не выдерживалось в отношении положительных условных раздражителей, которые применялись по несколько кряду (рис. 1).

По примеру д-ра Долина было принято 3 модификации опытов.

Первая модификация опытов заключалась в пробе нового раздражителя меньшей частоты ритма, чем дифференцировочный раздражитель, а именно M_{30} и после него дифференцировка M_{60} ; новый раздражитель мы никогда не сопровождали подкреплением. Заметим, что в этот период работы дифференцировка была абсолютной прочности, как это видно из рис. 1, где M_{60} дал нулевой эффект.

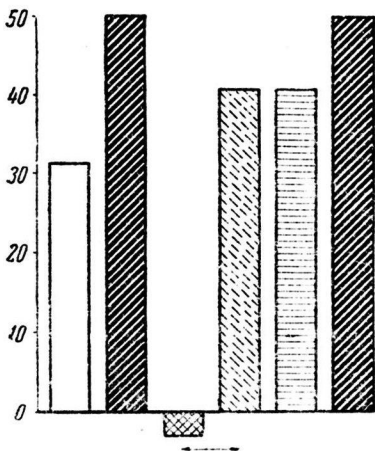


Рис. 2. Опыт 19.XII.1935 г. Первая проба M_{30} и после — M_{60}

Первая проба нового раздражителя M_{30} , близкого по характеру дифференцировочному раздражителю, вызывает в силу тормозного обобщения с места тормозный эффект.

Испробованный же после M_{30} дифференцировочный раздражитель, всегда ранее вызывавший нуль эффекта, теперь дает полный положительный эффект (рис. 2).

Новый раздражитель, вызвавший тормозную реакцию, оказывает влияние на эффект следующего за ним раздражителя, переделывая его из тормозного в положительный. Мы, таким образом, получили данные, аналогичные тем, которые при такой же постановке опытов получил Долин. Аналогичную картину мы получили и при второй пробе M_{30} и после него — дифференцировке, как это видно из рис. 3. Дифференцировочный раздражитель M_{60} , примененный после положитель-

ного сигнала M_{120} , дает дважды отчетливо тормозную реакцию; M_{30} также вызывает торможение, но следующий за ним через 4-минутный промежуток дифференцировочный сигнал дает необычный для него положительный эффект.

Констатацией этих фактов мы, однако, не ограничились, так же как не пытались проводить полной аналогии этих фактов с данными, полученными Келером в опытах с оптической структурой у кур.

Перед нами стояла задача подхода к выяснению физиологического

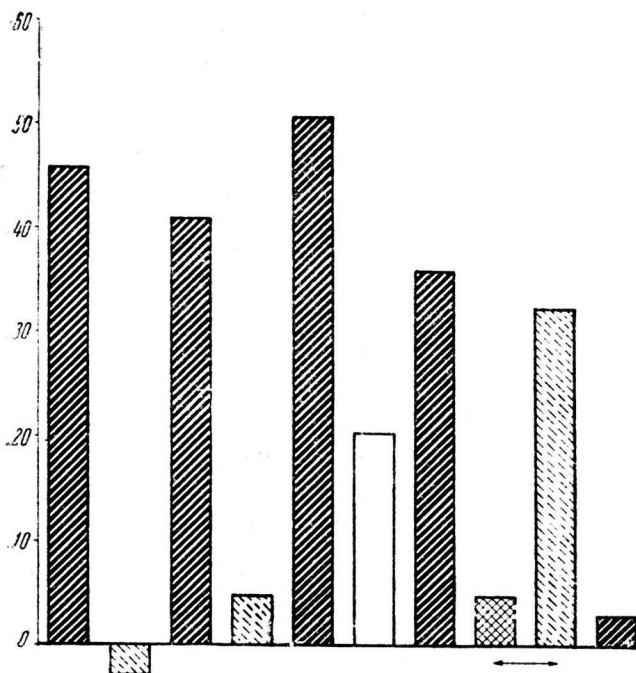


Рис. 3. Опыт 21.XII.1935 г. Проба M_{80} и после — M_{30}

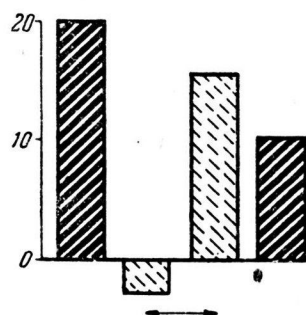


Рис. 4. Опыт 25.XII.1935 г. Проба двух дифференцировок кряду

механизма полученных нами фактов. С этой целью мы вариировали эксперименты так, чтобы выявить, имеем ли мы здесь реакцию на отношение ритмов или какую-либо иную закономерность.

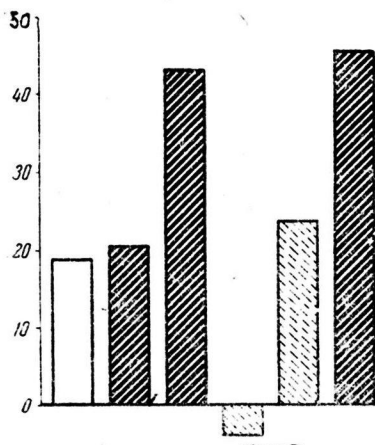


Рис. 5. Опыт 30.XII.1936 г. Проба двух тормозов кряду

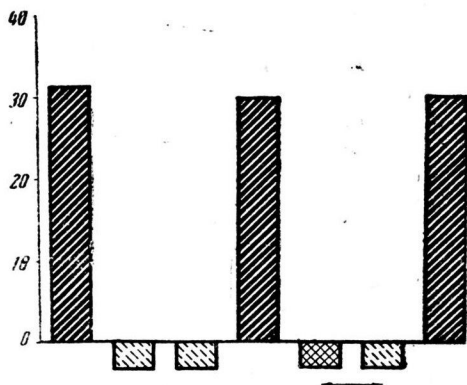


Рис. 6. Опыт 2.I.1936 г. Проба двух дифференцировок M_{80} кряду и M_{80} после M_{30}

Естественно было прежде всего выяснить, как будет себя вести животное в опыте с двукратным применением дифференцировочного раздражителя M_{80} подряд, что ранее не практиковалось. Оказалось,

что первый дифференцировочный сигнал вызвал обычный нулевой эффект, а следующий за ним тот же тормоз дал неадекватную положительную реакцию (рис. 4).

Двигательная реакция при второй пробе дифференцировки также носила явный пищевой положительный характер: собака виляла хв-

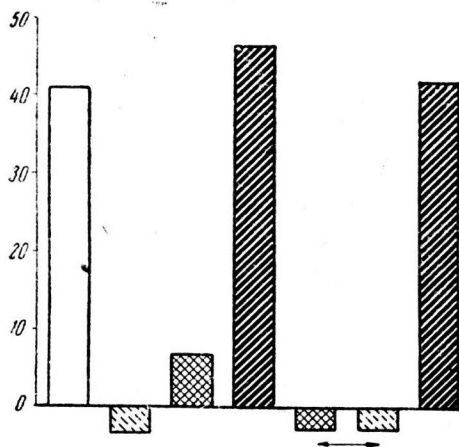


Рис. 7. Опыт 4.I.1936 г. Пробы M_{30} после M_{60} и. наоборот, M_{60} после M_{30}

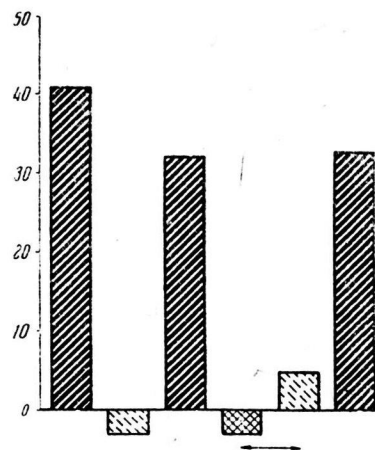


Рис. 8. Опыт 21.I.1936 г. Проба M_{60} после M_{30}

стом, облизывалась, заглядывала в кормушку и т. п. Точно такую же картину мы наблюдали в опыте от 30.XII.1935 г. (рис. 5), что дает основание считать это неслучайным фактом.

Несмотря на то, что дифференцировка у Сильвы, как правило, была нулевой и лишь чрезвычайно редко давала 5—8 делений, здесь при новой постановке опыта мы получили полную переделку тормозной реакции в положительную.

В опыте от 2.I.1936 г. мы получили на оба подряд примененных

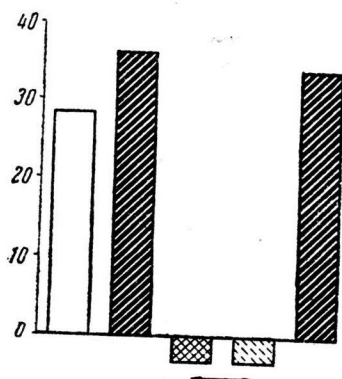


Рис. 9. Опыт 4.II.1936 г. Проба M_{60} после M_{30}

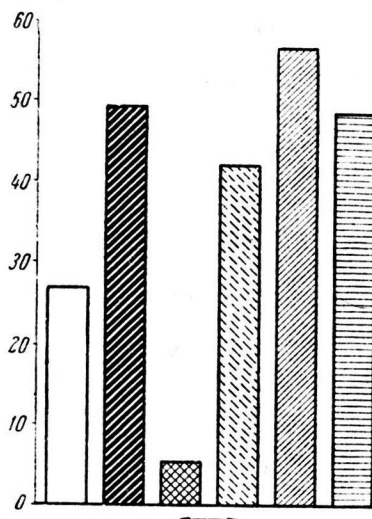


Рис. 10. Опыт 26.II.1936 г. Проба M_{60} после M_{30}

дифференцировочных раздражителя нулевой эффект. Закрепив измененный порядок применения раздражителей, мы уже не получаем нарушения второго тормоза. Зато и бесследно исчез так называемый рефлекс на отношения. И в этом, и в следующих 3 опытах проба дифференцировки после нового раздражителя M_{30} дает адекватный нулевой эффект (рис. 6, 7, 8 и 9).

Интересно отметить любопытный факт в опыте от 4.I.1936 г., когда мы вначале применяли M_{60} , а после него M_{30} и получали на последний против обыкновения не нуль, а хотя и небольшой, но положительный секреторный эффект. Двигательная реакция при этом носила определенный пищевой характер: собака подошла к кормушке, повиливая хвостом, и заглянула в чашку, как всегда, при положительном сигнале.

Если бы у этой собаки имелась реакция на отношение ритма, то мы вправе были бы ожидать на меньшую частоту ударов метронома, чем в случае дифференцировки, углубление тормозного процесса — обратное тому, что мы получили в действительности.

Полученные нами экспериментальные данные позволяют по-иному толковать факты, понимаемые Долиным как «рефлексы на отношение». Правоммерно возникает вопрос, не имеем ли мы здесь дела с явлением системности в работе больших полушарий, обусловленной порядком применения тормозных раздражителей? Когда в опытах в течение длительного периода применяется за одним дифференцировочным раздражителем неизменно положительный сигнал, то замена в одном из опытов дифференцировки новым раздражителем, близким по характеру последней, а положительного сигнала — дифференцировкой — дает необычный результат: после тормозного действия нового раздражителя дифференцировка вызывает положительную пищевую реакцию. Если до пробы нового раздражителя в течение нескольких сеансов применялись два тормоза кряду и оба вызывали нулевой эффект, то и введение нового, близкого к дифференцировочному раздражителя, а затем дифференцировки вызывало соответственный тормозный эффект. С целью добиться еще более убедительного ответа на заданный нами выше вопрос мы поставили следующие опыты.

На протяжении 10 сеансов в каждом опыте применялась лишь один раз дифференцировка M_{60} , а перед ней и после нее — положительный раздражитель M_{120} . 26.II.1936 г. мы произвели пробу M_{30} , за которым следовал дифференцировочный раздражитель M_{60} . На фоне некоторого повышения возбудимости, о чем свидетельствует высокий уровень условных рефлексов, M_{30} вызвал небольшой секреторный эффект (рис. 10).

Испробованный после этого дифференцировочный раздражитель вызвал неадекватный полный положительный эффект, как и в начале нашей работы. Произведя соответственную подготовку, мы безошибочно получаем так называемый «рефлекс на отношение», что при другого рода подготовительных опытах не имеет места.

Повторив прежний прием с тренировкой двух тормозов кряду в каждом опыте, мы 26.III.1936 г. снова испытывали M_{60} после M_{30} (рис. 11) и на этот раз получили два нуля подряд — никакого намека на реакцию на отношение ритмов не было. Мы овладели условием, при котором описанные факты появляются или исчезают.

Таким образом, ответ на поставленный нами выше вопрос со всей очевидностью вытекает из результатов приведенных опытов, а именно: физиологической основой полученных фактов является системность, обусловленная порядком применения условных раздражителей.

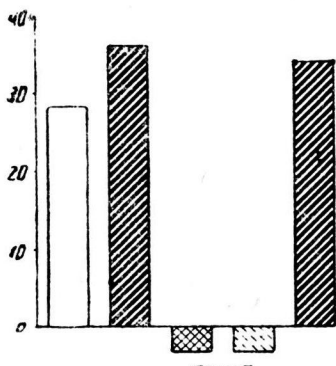


Рис. 11. Опыт 26.III.1936 г.
Проба M_{60} после M_{30}

Вторая модификация опытов производилась с целью выяснить, имеет ли место так называемая реакция на отношение при пробе положительного сигнала M_{120} непосредственно после применения нового раздражителя большей частоты ритма, чем положительный условный сигнал. Новый раздражитель — метроном ритмом 240 ударов в 1 минуту — без предварительной выработки вызывал положительную пищевую реакцию¹ даже большей величины, чем на старый условный сигнал M_{120} (рис. 12).

Это имело место в абсолютном большинстве случаев. Испробованный после M_{240} наш обычный условный раздражитель M_{120} дает соответствующий ему положительный эффект как при первой такой пробе, так и во всех без исключения последующих опытах. Чтобы избежать влияния одной пробы на следующие, мы производили их через большие промежутки времени: в декабре были поставлены две пробы, в январе — лишь одна, в феврале — три и в течение марта — одна.

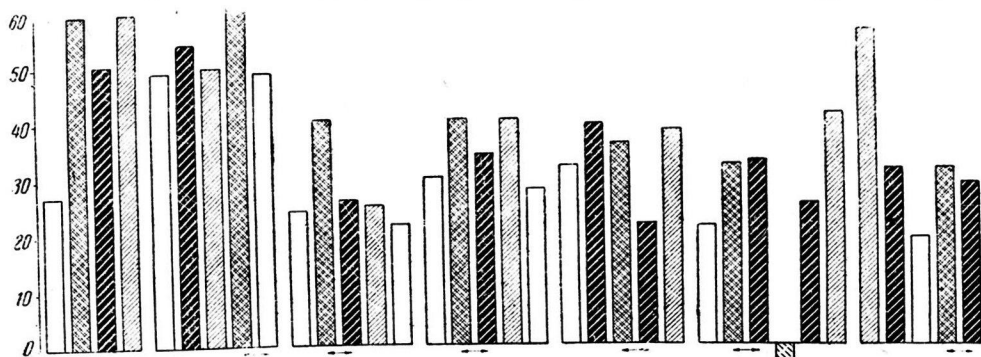


Рис. 12. Проба M_{120} после M_{240} . Опыт 5.XII.1935 г. Опыт 17.XII.1935 г. Опыт 1.II.1936 г. Опыт 21.II.1936 г. Опыт 23.II.1936 г. Опыт 29.III.1936 г.

Интересующая нас пара раздражителей — M_{240} и M_{120} — применялись и в начале, и в середине, и в конце опыта, однако во всех случаях оба эти раздражителя давали положительную пищевую реакцию.

Согласно принципу «отношения», можно было бы ожидать после раздражителя большей частоты ритма M_{240} на сигнал меньшей частоты ритма M_{120} тормозную реакцию, однако мы ничего подобного не получили. Напомним, что проф. Беритов при другой постановке опытов также не получил условного рефлекса на отношения.

Возникает вопрос, почему при смене нового раздражителя редкого ритма M_{30} дифференцировочным сигналом M_{60} наблюдалось иногда явление, внешне сходное с реакцией на отношение, а здесь при пробе положительного сигнала M_{120} после нового еще более частого ритма M_{240} нет и следа его.

Ответ на этот вопрос с нашей точки зрения нужно искать в постановке опытов с применением положительных условных раздражителей. Как ясно показывают все приведенные выше таблицы, мы не придерживались последовательного чередования положительного раздражителя с тормозным. Наоборот, в большинстве опытов положительные сигналы применялись по нескольку (2—3 и больше) кряду. Поэтому отсутствие в этой постановке опытов так называемого рефлекса на отношение, так же как наличие его при определенных условиях в первой модификации опытов, может быть понято, исходя из

¹ В дальнейшем M_{240} мы неизменно подкрепляли пищей.

системности в деятельности коры большого мозга, обусловленной порядком применения условных раздражителей.

Третья модификация опытов заключалась в следующем. Наш прежний условный раздражитель — свет — мы делали прерывистым и применяли его ритмом 120, а затем 60 миганий в 1 минуту. Такая постановка опытов имела целью выяснить, имеет ли место обобщение ритмов с одного анализатора — слухового — на другой — зрительный. В опытах Долина такое обобщение оказалось чрезвычайно широким: любой раздражитель — звуковой, световой или кожно-механический, примененный прерывисто ритмом 120, давал положительный эффект без предварительной выработки, а ритмом 60 — с места вызывал торможение, т. е. имела полная аналогия с характером реакции на M_{120} и M_{60} .

В опыте от 8.XII.1935 г., убедившись в прочности дифференцировки, мы применили прерывистый свет ритмом 120 миганий (C_{120}) и сразу

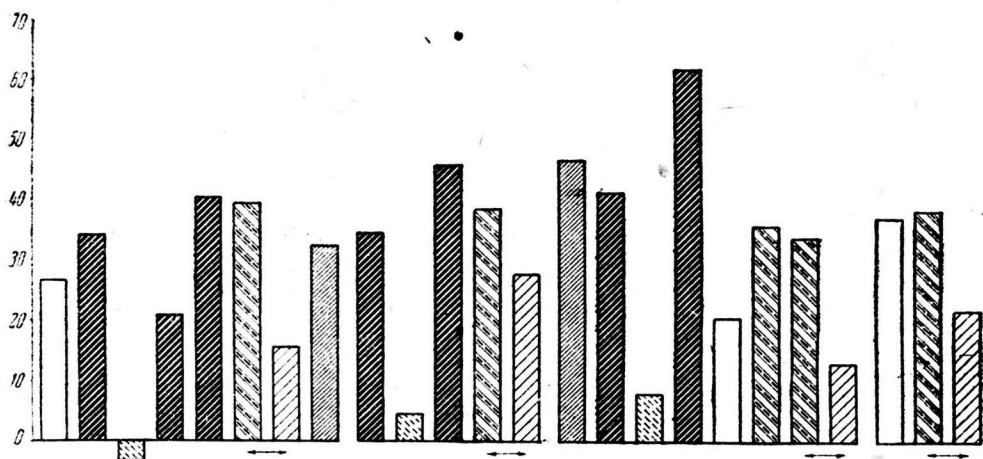


Рис. 13. Проба прерывистого света ритмом 120 и 60 в 1 минуту. Опыт 8.XII.1935 г. Опыт 14.XII.1935 г. Опыт 16.I.1936 г. Опыт 26.I.1936 г.

после него свет ритмом 60 миганий (C_{60}). Как видно из рис. 13, C_{120} вызвал реакцию большей величины, чем старый условный сигнал — сплошной свет; эффект этого раздражителя в данном опыте и в следующем (от 14.XII.1935 г.) равнялся величине условного рефлекса на M_{120} .

Испробование затем C_{60} дал значительно сниженный эффект — реакция на него была на 66% ниже реакции на C_{120} . Следовательно, имеется некоторое основание говорить о том, что как положительный, так и отрицательный ритм в данном опыте оказывается как бы обобщенным в пределах нескольких анализаторов. Сходную картину мы наблюдали и в последующих 3 опытах от 14.XII.1935 г., 16.I и 26.I.1936 г. Во всех этих случаях C_{60} давал меньший эффект по сравнению с C_{120} , хотя нулевой реакции мы не получали ни разу.

Заметное уменьшение реакции на C_{60} мы получали тогда, когда применяли его после C_{120} , как это обычно делали при пробе дифференцировочного раздражителя M_{60} . В опыте 28.I.1936 мы изменили порядок применения условных раздражителей, а именно: C_{60} был испробован раньше C_{120} (рис. 14). Как видно из табл 14, C_{120} , примененный на месте C_{60} , дал значительное снижение эффекта; величина реакции на него примерно равнялась реакции на C_{60} в предыдущих опытах. Что

же касается эффекта на C_{60} , который давал ранее небольшой секторный рефлекс, то поставленный в этом опыте на первое место (в отношении прерывистого света), он вызвал положительную реакцию, по величине равную реакции на сплошной свет.

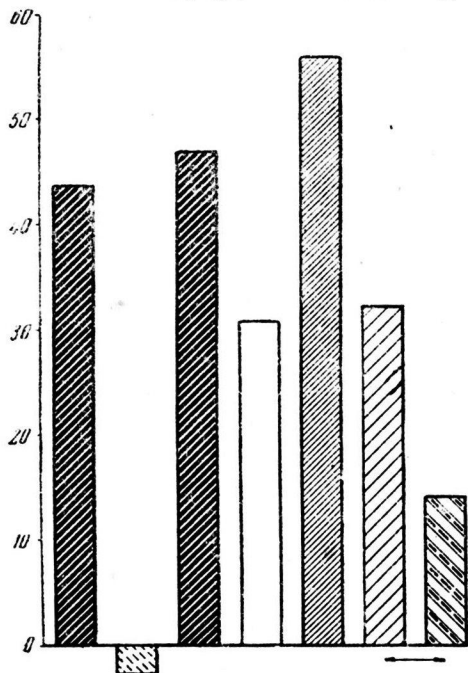


Рис. 14. Опыт 28.I.1936 г. Проба C_{120} после C_{60}

В результате анализа данных этого опыта мы приходим к выводу, что обобщение ритма из слуховой зоны в зрительную не имеет места, разница же эффектов от C_{120} и C_{60} объясняется явлением системности в деятельности больших полушарий, обусловленной порядком применения раздражителей.

Это подтверждается еще и тем, что в дальнейшем после эксперимента с заменой C_{120} C_{60} тормозное влияние последнего сглаживается и реакция на свет, прерываемый и в частом, и в редком ритме, оказывается примерно равной условному рефлексу на сплошной свет (рис. 15).

Как видим, о тормозном значении C_{60} в опытах от 31.I, 7.II и 26.III.1936 г. говорить нет оснований.

В конце работы мы объединили все три варианта опытов в одном эксперименте, а именно: 1) произвели пробу M_{60} после M_{30} ; 2) применили свет частого и редкого ритма миганий; 3) испробовали M_{120} после M_{240} (рис. 16).

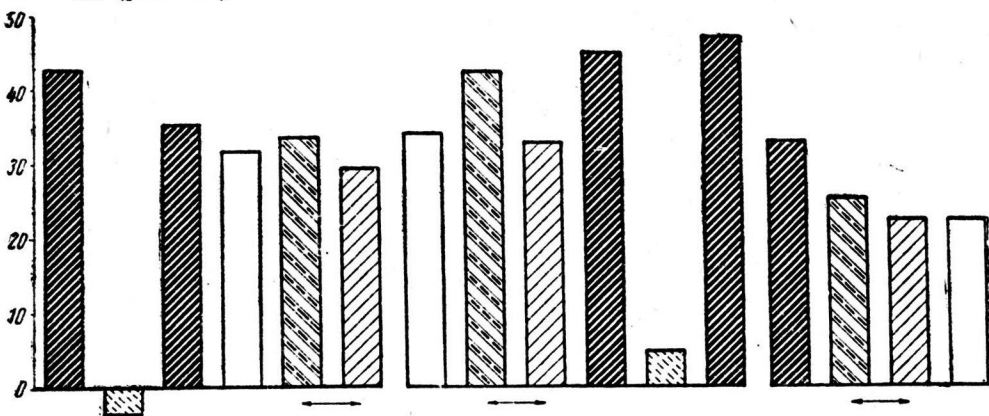


Рис. 15. Проба C_{120} и C_{60}

В этом заключительном опыте мы получили на M_{30} нулевой эффект, как это было на всем протяжении нашей работы. Примененный вслед за тем дифференцировочный M_{60} не растормозился.

Прерывистый свет ритмом 120 и 60 миганий вызвал одинаковый положительный эффект, равный величине условного рефлекса на сплошной свет. Введенный метроном более частого ритма, чем поло-

жительный раздражитель, дав полный положительный рефлекс, не влияет тормозяще на M_{120} , что наблюдалось нами и во всех предыдущих опытах. Как видим, результаты всех трех проб свидетельствуют о полном отсутствии так называемой реакции на отношение.

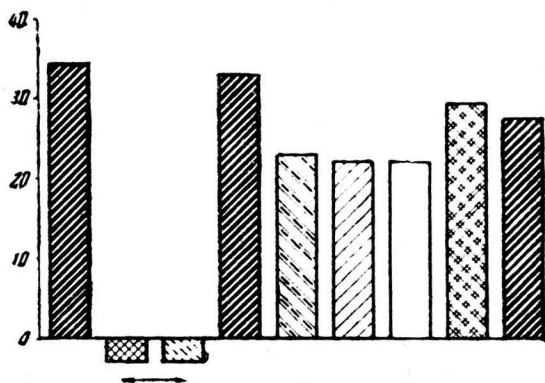


Рис. 16. Опыт от 5.IV.1935 г.

Наблюдаемое при определенных условиях явление, внешне сходное с реакцией на отношение, в основном определяется, как показывают все наши опыты, порядком применения условных раздражителей.

Выводы

Полученный нами экспериментальный материал позволяет нам сделать следующие выводы:

1. Выработка прочной дифференцировки на M_{80} к положительному условному раздражителю M_{120} ведет к разграничению поля статической иррадиации на участки с положительным и отрицательным знаком: метроном большей частоты ритма, чем положительный сигнал, без предварительной выработки дает положительный эффект, метроном меньшей частоты, чем дифференцировочный сигнал, оказывается с места тормозным.

2. В опытах по условным рефлексам на высших животных (собаках) мы получили реакции, внешне сходные с описанной Köhler «реакцией на отношение» (опыты с курами), а именно: новый раздражитель — M_{30} , вызывающий с места торможение, извращает характер реакции на следующий за ним дифференцировочный раздражитель, превращая ее из тормозной в положительную.

3. Физиологический анализ подобной «реакции на отношение» позволяет рассматривать ее как проявление системности в работе большого мозга, обусловленной порядком применения условных раздражителей. Если из опыта в опыт за дифференцировочным агентом следует положительный сигнал, то после пробы нового раздражителя M_{30} , вызывающего торможение, дифференцировка оказывается расторможенной. В то же время применение двух дифференцировок кряду дает аналогичный результат: первый тормоз соблюдается, второй — растормаживается. Тренировка нервной системы на прочность тормозов при пробе двух дифференцировок кряду приводит к тому, что в следующих сеансах так называемый «рефлекс на отношение» исчезает и M_{30} , и M_{80} дают нулевой эффект. «Рефлекс на отношение» вновь появляется, если до того на протяжении многих опытов применять среди положительных сигналов лишь один дифференцировочный агент.

4. Получить так называемый рефлекс на отношение при пробе положительного сигнала M_{120} после нового раздражителя M_{240} нам не удалось, что находит свое объяснение в обычном порядке применения нескольких положительных сигналов кряду в каждом опытном дне.

5. Явление системности в смысле фиксирования определенного порядка применения раздражителей мы наблюдали и при пробе прерывистого света ритмом 120 и 60 миганий в 1 минуту.

6. Физиологический механизм явления системности, лежащего в основе полученных нами данных, можно трактовать так: порядок раздражителей синтезируется и фиксируется корой больших полушарий в виде целостной цепи, звенья которой, кроме адекватного себе действия, приводят в готовность, стимулируют следующие за ними звенья, обуславливая в известной мере их эффект.

Данные выводы относятся лишь к экспериментальному материалу, полученному нами в определенных методических условиях, и не претендуют на широкое обобщение в отношении любых форм реакции на отношения. Не исключена возможность, что исследования иных форм реакций на отношения у различных животных и у человека могут выявить различные физиологические механизмы их.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акад. Павлов И. П., К физиологии и патологии высшей нервной деятельности, Госмедиздат, 1930.—2. Акад. Павлов И. П., Лекция о работе больших полушарий головного мозга, Гиз, 1927.—3. Ezras Hasratjan, Pflüg. Arch., 238, 2.—4. Köhler W., Optische Untersuchungen am schimpansen und am Haushuhn, Abhdlg. Preuss. Ak. Wiss., Phys. math. Kl., Nr. 3, 1913.—5. Беритов И. С., Индивидуально приобретенная деятельность центральной нервной системы, Гиз Грузии, 1932.—6. Долин А. О., Реакция животного на отношение раздражителей как явление нервного анализа (тезисы доклада). Совещание по проблемам высшей нервной деятельности, созываемое в связи с первой годовщиной со дня смерти акад. И. П. Павлова 26—28.II.1937 г. (Москва).—7. Протопопов В. П., исслед. у животн. реакций на относит. признаки предметов и явлений. Совещ. по проблемам высш. нервн. деят. Москва, 1937.

ZUR FRAGE DES PHYSIOLOGISCHEN MECHANISMUS DES BEDINGTEN BEZIEHUNGSREFLEXES

A. A. Novikova

Aus der Sektion f. Physiologie des Zentralnervensystems d. Bechterew-Instituts f. Gehirnforschung
(Vorst.: Prof. E. A. Hasratjan)

Vorliegende Untersuchung bezweckt die Klarstellung des physiologischen Mechanismus des sogenannten Reflexes auf Beziehungen, der im Pawlow'schen Laboratorium von D-r Dolin erhalten wurde.

Die Versuche wurden nach der klassischen Fütterungsmethodik zur Ausbildung von bedingten Reflexen angestellt an einem Hund («Sylva») vom starken, equilibrierten Typ, bei dem unter anderen bedingten Reflexen ein dauerhaft ausgearbeiteter bedingter Reflex auf Metronom 120 vorlag, sowie Differenzierung gegenüber diesem auf Metronom 60.

Es wurden drei Versuchsvarianten durchgeführt.

Die Gesamtheit der experimentellen Befunde gestattet folgende Schlüsse zu ziehen:

1. Durch Ausbildung der dauerhaften Differenzierung auf M_{60} zum positiven Signal M_{120} wird das statische Irradiationsfeld in Bezirke mit positiven und negativen Zeichen aufgeteilt: Metronomschläge von höhe-

rer Frequenz als das positive Signal ergeben ohne vorangehendes Einarbeiten positiven Effekt; Metronomschläge von geringerer Frequenz als der Differenzierungsreiz wirken von Anfang an hemmend.

2. In Versuchen über die bedingten Reflexe des Hundes erhielten wir Reaktionen, die äusserlich der von Köhler beschriebenen «Reaktion auf Beziehungen» ähnlich ist: der neue Reiz M_{30} , der von Anfang an Hemmung auslöst, invertiert die Art der Reaktion auf das nach ihm folgende Differenzierungssignal, indem er die negative Reaktion in eine positive umwandelt.

3. Die physiologische Analyse derartiger «Beziehungsreaktionen» gestattet sie als Äusserung der «systemmässigen» Arbeit des Grosshirns zu betrachten. Das Phänomen hängt ab von der Reihenfolge der angewendeten bedingten Reize: von Versuch zu Versuch folgte regelmässig auf den Differenzierungsreiz das positive Signal; daher kam auch nach dem neuen Reiz (M_{30}) auf das Differenzierungssignal eine positive Reaktion zustande.

4. Es gelang nicht den sogenannten Beziehungsreflex auszulösen, indem das positive Signal M_{120} nach einem neuen Reiz von höherer Frequenz — M_{240} — gegeben wurde. Dies erklärt sich durch die übliche Reizfolge, bei der an jedem Versuchstag mehrere positive Signale nacheinander zur Wirkung gelangen.

5. Der physiologische Mechanismus der unseren Befunden zu Grunde liegenden «systemmässigen» Funktion des Grosshirns lässt sich auf folgende Weise deuten; die Reihenfolge der Signale wird von der Grosshirnrinde als einheitliche Kette synthetisiert und festgehalten, deren einzelne Glieder ausser ihrem adäquaten Eigen-Effekt derart wirken, dass die darauffolgenden Glieder bereitgestellt und stimuliert werden, sodass ihr Effekt bis auf ein gewisses Mass vorausbestimmt wird.

Diese Folgerungen beziehen sich nur auf die von uns unter bestimmten methodischen Bedingungen erzielten Resultate und erheben keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit in bezug auf beliebige Arten von Beziehungsreaktionen. Es ist wohl möglich, dass sich bei der Untersuchung anderer Formen von Beziehungsreaktionen bei verschiedenen Tieren und beim Menschen verschiedene physiologische Mechanismen als deren Grundlage ans Licht bringen lassen.



УСЛОВНЫЕ ОБОРОНИТЕЛЬНО-ДВИГАТЕЛЬНЫЕ РЕФЛЕКСЫ У СОБАКИ С ДВУСТОРОННЕ РАЗОБЩЕННЫМИ ЛОКАЛИЗАЦИОННЫМИ ЗОНАМИ

Я. М. Прессман

Из сектора физиологии центральной нервной системы Института мозга им. В. М. Бехтерева
(зав. сектором — проф. Э. А. Асратян)

Поступила в редакцию 4.VII. 1937 г.

I. ВВЕДЕНИЕ

В первых же работах, вышедших из школы акад. И. П. Павлова, был поставлен вопрос об анатомоморфологической основе условно-рефлекторной деятельности, о механизме замыкания и проведения условного рефлекса. К этому в высшей степени интересному вопросу не раз возвращался сам И. П. Павлов и направлял работу своих учеников в этом аспекте. Естественно, внимание привлекала преимущественно центральная часть рефлекторной дуги и прежде всего в своей афферентной части.

Выяснению локализации рецепторов в коре посвящен ряд обстоятельных диссертаций и статей. Работами И. И. Крыжановского (1), Б. П. Бабкина (2), М. И. Эльяссона (3) в области нарушения звукового анализатора было установлено, что собственно строгой локализации слуховой сферы не существует; имеется «ядро анализатора», специальный отдел (соответствующий слуховой сфере Н. Мунк), где, благодаря «густому и исключительному сконцентрированию элементов», сосредоточен высший анализ и синтез звуковых раздражителей, обеспечивающий тонкое и адекватное приспособление к окружающим условиям, и, наряду с этим отделом, по остальной коре рассеяны вторичные элементы этого анализатора, в которых возможен только элементарный синтез и анализ.

Такое понимание локализации рецептора в коре получило блестящее подтверждение и для других анализаторов. Для светового, кожно-механического и двигательного анализаторов это представление о конструкции их мозговых концов было доказано работами А. Н. Кудрина (4), Н. К. Торопова (5), Н. И. Красногорского (6). Последний автор в своей диссертации приходит к выводу: «Как кожный анализатор служит местом образования временных связей и анализа кожных раздражений, глазной — зрительных, ушной — звуковых и т. д., так «двигательный анализатор» служит местом образования условно-рефлекторных дуг и местом анализа для центростремительных импульсов от внутренних частей моторных аппаратов».

Таким образом, была создана стройная теория локализации, основания которой были заложены еще трудами Goltz и Luciani. В 1922 г. И. П. Павлов писал: «Кора является только рецепторным аппаратом, многообразно анализирующим и синтезирующим проходящие раздражения, которые только посредством соединительных волокон вниз достигают истинных эффекторных центров» (стр. 318) (7). В лекции, прочитанной в 1928 г., эта мысль еще раз подчеркивается: «Если всю центральную нервную систему делить только на две половины — аф-

ферентную и эфферентную, то мне кажется, что кора полушарий представляет собой изолированный афферентный отдел» (ibid., стр. 418).

Вот так обстоит дело с пониманием афферентной части центрального отдела условнорефлекторной дуги. По изложенной теории эффекторные элементы, как мы видели, должны локализоваться в подкорковых образованиях.

Однако факты, полученные некоторыми исследователями, противоречат этому представлению. Я имею в виду прежде всего основательную работу В. П. Протопопова 1909 г. (8). По его данным, подтвержденным им в 1931 г. (9), эфферентные центры для двигательных условных рефлексов находятся также в коре мозга. Выработанные им оборонительно-двигательные условные рефлексы исчезли после экстирпации двигательной области коры мозга. Так как по ряду других данных ясно, что афферентная часть действует в этих условиях, автор приходит к выводу, что утрата условных рефлексов должна быть объяснена разрывом условнорефлекторной дуги в своей ответной части и что, таким образом, для двигательных условных рефлексов эфферентная часть дуги проходит через кору головного мозга.

Противоречие этих данных с концепцией акад. И. П. Павлова о локализации в коре побудило Э. А. Асратяна (10, 11) еще раз заняться этим вопросом. Он одновременно удалил у собаки большие части коры, включающие двигательную и кожночувствительную области, а также небольшие слои с прилежащих к этим зонам участков коры. У этой собаки были выработаны двигательные положительные условные и дифференцировочные рефлексы. Эти факты можно было понять только таким образом, что двигательная зона в коре существует и «точно так же, как и другие специальные области коры, не имеет резко очерченных фиксированных и узких границ; и здесь имеется центральный очаг, фокус, который является местом скопления первичных эфферентных нервных элементов, и, наряду с этим центральным очагом, имеются нервные элементы вторичного порядка, которые рассеяны на гораздо более широкой площади, а то и по всей коре».

Еще одно соображение, говорящее о том, что коре должны быть свойственны эфферентные функции.

Если, действительно, замыкание осуществляется между корковыми пунктами, то, признавая, что в кору идут только афферентные волокна, мы должны допустить для коры двустороннюю проводимость. Однако это допущение мало вероятно, поэтому мы должны признать наличие и эфферентных путей наряду с афферентными.

Стало быть, дело надо представлять себе так, что кора является не только высшим рецепторным, но и высшим эффекторным центром.

На основании материалов, добытых в лабораториях И. П. Павлова, нужно считать вероятным, что замыкание происходит между корковыми элементами. Однако ответить на вопрос о том, как эти замыкательные связи осуществляются — по массе ли коры исключительно или только через подкорковые массы, или, наконец, по тем и другим, — до сих пор нельзя было.

Как попытка решить этот вопрос проф. Э. А. Асратяном был разработан новый метод хронической операции — разобщение локализационных зон по массе коры (12). На основании известных физиологии топографических представлений о локализации зон производится оперативное разобщение их путем лентообразного снятия массы коры по границам (понятно условным) между зонами (рис. 1).

Я занялся исследованием поставленного выше вопроса о месте замыкания условнорефлекторной связи, пользуясь двигательными

оборонительными условными рефлексами. Оборонительно-двигательная методика в данном случае представляет ряд преимуществ перед методикой пищевых условных рефлексов. Как известно, до сих пор локализация в коре пищевого центра не найдена, а корковый центр двигательного безусловного рефлекса, как видно по приведенным выше работам, более или менее определен. Дуга безусловного двигательного рефлекса может осуществляться как через спинной мозг, так и через кору головного мозга. Так, известно, например, что дуга подошвенного и брюшного рефлексов у человека, а у собаки волосковый и ногтевый рефлексы проходят через кору головного мозга.

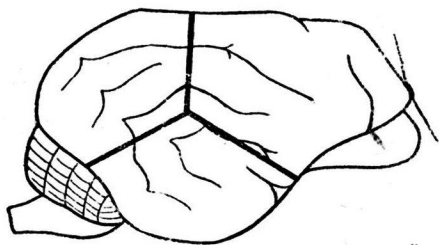


Рис. 1. Схематическое изображение операции разобщения локализационных зон. Черными прямыми линиями показаны места лентообразного снятия коры (по Асратяну)

В случае двигательного оборонительного условного рефлекса мы имеем замыкание между корковыми клетками разных анализаторов и корковыми эффекторными центрами, находящимися в двигательной области коры (рис. 2).

Моя задача заключалась в том, чтобы исследовать состояние условных оборонительно-двигательных рефлексов у собаки сперва после разобщения зон в одном полушарии, а затем и после разобщения зон во втором полушарии. Наше предположение заключалось в следующем: если дуга условного рефлекса замыкается только через кору, то нарушение целостности коры в результате разобщения должно повлечь исчезновение выработанных заранее условных рефлексов.

Теперь перейдем к изложению экспериментальных данных.

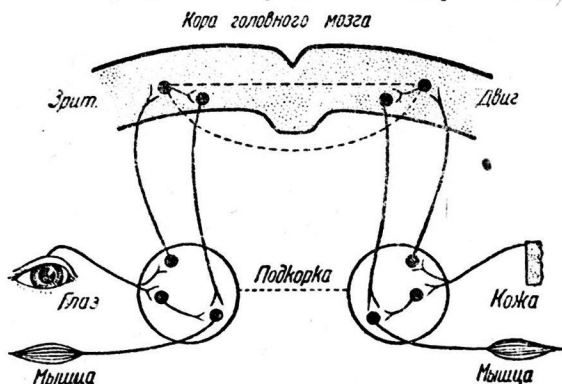


Рис. 2. Схема возможных путей замыкания при образовании условного рефлекса (по Асратяну)

II. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Работа проведена на собаке-самке небольшого размера с кличкой Кусачка. Кличка вполне соответствовала нраву собаки, отличавшейся ярко выраженным защитным рефлексом и большой агрессивностью. С Кусачкой до меня работала сотрудница В. П. Благовещенская, которая выработала у собаки оборонительно-двигательные условные рефлексы на свет автомобильной лампы, на звонок и на кожно-механическое раздражение, приложенное слева посредине туловища животного. Рефлексы вырабатывались путем сочетания индифферентных агентов с раздражением левой задней конечности индукционным током. Изолированное действие условного раздражителя предшествовало безусловному раздражению сначала на 1 секунду, а затем, по мере укрепления условного рефлекса, на 6—8 секунд, а совместное действие раздражителей продолжалось 2—3 секунды.

Регистрация движений лапы производилась при помощи специального приборчика на закопченной ленте кимографа.

Условный рефлекс на касалку слева (K^*) был получен первый раз на 10-м сочетании и сразу прочно закрепился. Рефлекс на звонок № 1 (зв. № 1) появился первый раз на 12-м сочетании и укрепился с 19-го сочетания. Условный рефлекс на свет (С) появился первый раз на 21-м сочетании и закрепился с 29-й пробы.

20.IV.1936 г. проф. Асратян сделал Кусачке первую операцию: разобшение локализационных зон правого полушария (схематическое изображение операции дано на рис. 1). У собаки по массе коры было лентообразно снято серое вещество в виде борозд шириной примерно в 4—5 мм. Кусачка перенесла операцию хорошо. После нескольких

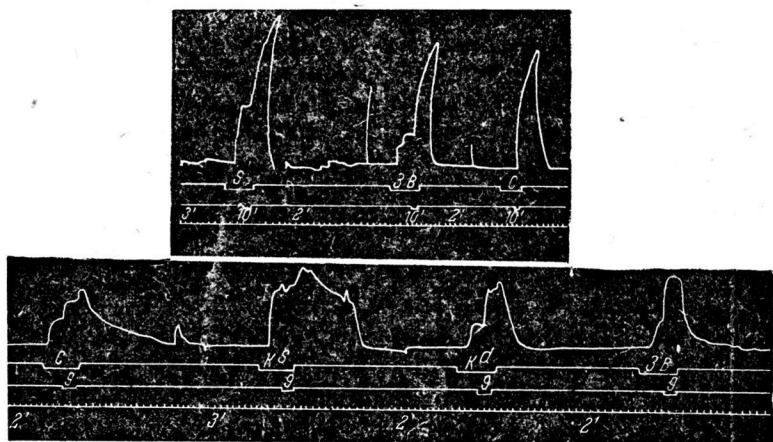


Рис. 3. Восстановление условных рефлексов после разобшения локализационных зон в правом полушарии. Условные обозначения: первая линия (сверху)—рефлексы, вторая — условный раздражитель (отметчик), третья — безусловный раздражитель (отметчик), четвертая — время в секундах. I — опыт от 5.VI.1936 г. Условного рефлекса на свет (С) еще нет. Касалка слева (K^*) — 40-я проба, звонок (зв.) — 42-я проба; свет (С) — 48-я проба. II — опыт от 11.VI.1936 г. Условные рефлексы на все раздражители восстановились

дней, когда прошла послеоперационная слабость, внешне в поведении собаки не было заметно никаких особенностей по сравнению с ее нормальным состоянием: она так же хорошо ориентировалась в окружающей обстановке и характер ее реакций не изменился: агрессивность осталась в полной мере.

Через 9 дней после операции (29.IV.1936 г.) были первый раз испробованы все условные раздражители. Оказалось, что все условные рефлексы исчезли. В течение 4, 5, 7 и 8.V были произведены пробы с обычным отставлением на каждый из применяемых раздражителей, однако условный рефлекс не появился ни на один из агентов. Тогда 9.V мы сократили изолированное действие света и звонка до 3 секунд; после 11 применений этих короткоставленных раздражителей касалка, примененная с 5-секундным отставлением, дала условный рефлекс (14-е применение касалки после операции), который сразу прочно восстановился.

В тот же день, 9.V, мы попробовали применить касалку справа (K''), никогда до этого не применявшуюся, на симметричном месте, однако на первое ее применение рефлекса мы не получили. Зато на

следующий опытный день второе применение касалки справа уже вызвало условный рефлекс.

Таким образом, условный рефлекс на касалку на симметричном месте образовался со 2-го сочетания. Сначала величина его была мень-

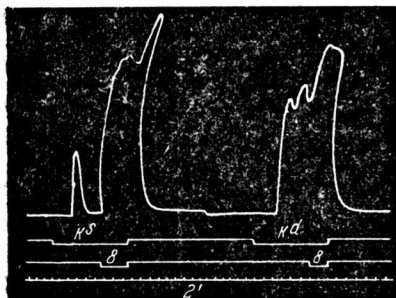


Рис. 4. Опыт от 20.VI. 1936 г. Соотношение величин условных рефлексов на кожно-механическое раздражение слева (K^s) и справа (K^d)

ше условного рефлекса на касалку слева, но затем величины эти сравнивались, а иногда даже условный рефлекс на касалку справа был больше, чем условный рефлекс слева (рис. 3 и 4).

Свет и звонок мы продолжали применять с 3-секундным, а затем с 5-секундным отставлением. Условный рефлекс на звонок появился первый раз на 20-м сочетании, второй раз — на 33-м сочетании и укрепился с 41-го сочетания. Условный рефлекс на свет первый раз появился на 52-м сочетании и стал более или менее прочным с 62-го сочетания. Сказанное иллюстрируется кимограммами (рис. 3).

Для характеристики прочности восстановленных рефлексов приведем следующую табличку.

Раздражитель	Количество сочетаний		
	всего	из них количество проб, давших положительный эффект	в % к общ. числу сочетаний
Касалка слева (K^s)	55	33	60
Звонок (зв. № 1)	60	23	38
Свет (С)	87	15	17

Из предыдущего ясно, что восстановление оборонительно-двигательных условных рефлексов с левой задней лапы после разобщения локализационных зон соответствующего ей правого полушария потребовало для условного кожно-механического рефлекса (касалка) такое же количество сочетаний, как и при выработке его вновь, а для звонка и света необходимо значительно большее количество сочетаний, чем при первоначальной выработке условных рефлексов на эти раздражители. Повидимому, замыкательным импульсам пришлось преодолеть большое сопротивление.

Нам могут возразить, что условные рефлексы исчезли не в результате операции разобщения локализационных зон, а просто вследствие оперативной травмы мозгового вещества, которая могла быть нанесена в любом месте с теми же результатами. Забегая вперед, мы укажем, что разобщение второго полушария не оказало резкого влияния на состояние условных рефлексов, стало быть, место операции имеет большое значение.

Далее, следует обратить внимание на резкое различие процесса восстановления условных рефлексов на касалку, на звонок и свет. Думается, что условный рефлекс на касалку быстрее и прочнее восстанавливается по сравнению с рефлексом на свет и звонок не только потому, что касалка для данной собаки является наиболее сильным раздражителем, но и потому, что корковые центры кожно-механического раздражения лежат в одной зоне с корковым двигательным центром, а ядра светового и звукового рецепторов разобщены от двигательной области коркового представителя безусловного оборотительного рефлекса.

То, что рефлексы восстановились не все сразу (как, забегая опять вперед, после разобщения второго полушария), а в определен-

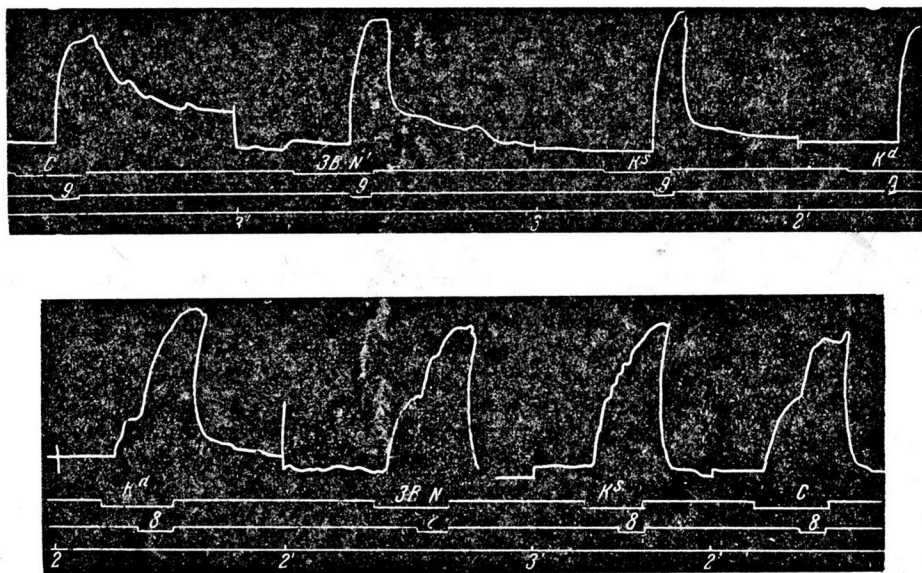


Рис. 5. I — опыт от 22.VII.1936 г.; первая проба после второй операции; все условные рефлексы исчезли. II — опыт от 23.VII.1936 г.; вторая проба после второй операции; восстановление всех рефлексов

ной последовательности, указывает, что здесь мы имеем дело именно со специфическим влиянием операции разобщения.

Однако, возникает вопрос: не образовалась ли условная связь за счет оставшегося целым левого полушария через односторонние связи с левой же половиной тела?

С целью ответить на этот вопрос 2.VI.1936 г. была произведена вторая операция: разобщение локализационных зон в левом полушарии. Операцию собака перенесла очень тяжело. 3 дня Кусачка боролась со смертью, но организм взял свое и она стала медленно поправляться. После этой операции в поведении Кусачки наступили резкие характерные изменения: походка неустойчивая — «петушинная», очень медленная, подолгу стоит в неудобной позе, например, изогнувшись в левую сторону, а затем вдруг начинает хаотически бродить и снова останавливается неподвижно; при ходьбе натывается на предметы, хотя светлое и темное различает: из полутемного коридора всегда безошибочно проходит в освещенную дверь, пищи не видит, ищет ее лишь по запаху, найдя ест, хватая рывками. На кличку не реагирует, хотя звук слышит. При почесывании головы нередко можно было

наблюдать расстройство гибкости координационных актов: так, лапа уже начинает производить в воздухе чесательные движения, будучи

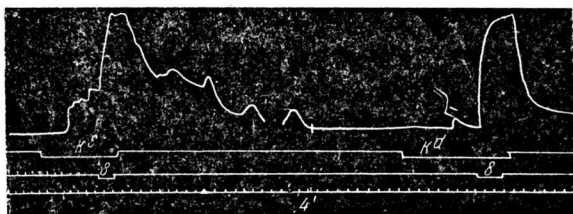


Рис. 6. Опыт от 24.VII.1936 г. (объяснение в тексте)

далеко от головы и еще не коснувшись ее, медленно приближается к голове, а голова в это время так же медленно подводится к лапе. Интересно, что характер собаки резко изменился: от агрессивности

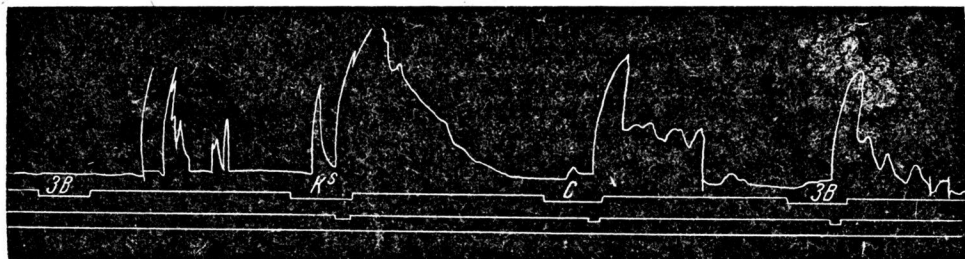
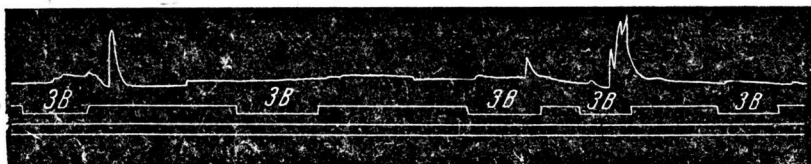
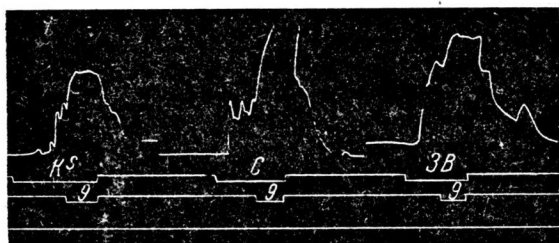


Рис. 7. Угашение условного рефлекса на звонок № 1. Опыт от 25.VII.1936 г. I — проба раздражителей до угашения; II — волнообразный ход угашения — 2-е, 3-е, 4-е, 7-е. 9-е применение зв. № 1 без подкрепления; III — пробы K^S , C, зв. № 1 после получения подряд трех нулевых условных эффектов на звонок (применявшийся без подкрепления); интервалы — двухминутные

и следа не осталось, Кусачка стала совершенно пассивна и покорна. Надо подчеркнуть, что зрение пострадало больше всего. Описанные изменения в поведении наблюдались в течение 6 месяцев со времени второй операции.

Через 20 дней после второй операции (22.VII.1936 г.) были испробованы условные рефлексы. В этот день ни на один раздражитель не было условного рефлекса (см. кимограмму от 22.VII, рис. 5, /). Зато на 2-й день (23.VII.1936 г.) на 7-е сочетание все рефлексы сразу восстановились (см. кимограмму от 23.VII, рис. 5, II).

Следует думать, что условные связи образовались главным образом за счет правого полушария, так как иначе такая тяжелая операция левого полушария при столь резких общих изменениях в поведе-

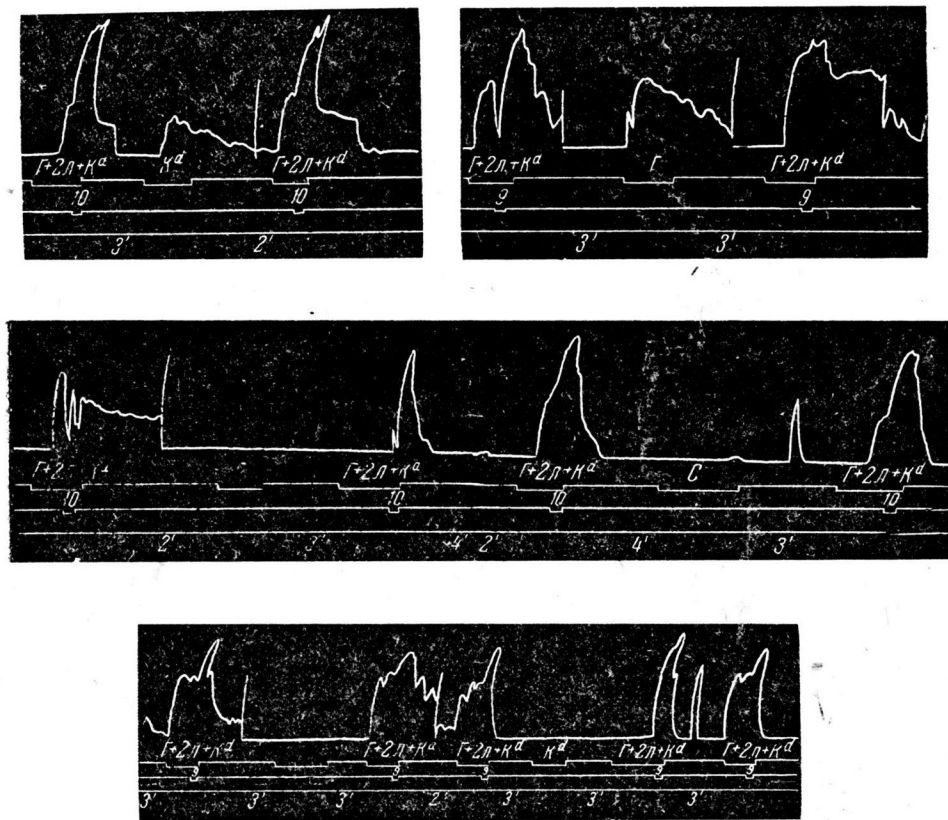


Рис. 8. Образование условного рефлекса на комплексный раздражитель. Применение комплексного раздражителя и составляющих его компонентов

нии животного не оказала бы такого незначительного влияния на состояние условных рефлексов. Разобшение левого полушария отразилось на условном рефлексе на правую касалку (K''); латентный период его удлинился (рис. 6).

Наконец, было очень существенно проследить влияние восстановленных условных рефлексов друг на друга. Мы угасили условный рефлекс на звонок (опыт от 25.VII.1936 г.). Привожу кимограмму, иллюстрирующую ход угашения (рис. 7). Угашение шло волнообразно; после 9-го неподкрепления мы получили 3 нулевых эффекта подряд; тогда были испробованы K'' и K'' ; на их величине влияние торможения не сказалось, примененный затем свет дал условный рефлекс, уменьшенный по величине, с удлиненным латентным периодом.

Второй раз мы угасили рефлекс на касалку слева. После 19 неподкреплений было получено 3 нулевых эффекта подряд; испробован-

ный после этого з в о н о к дал хороший условный рефлекс, а на с в е т рефлекс исчез.

Итак, в обоих случаях мы имели иррадиацию торможения на зрительные условные рефлексы, а звуковые и кожно-механические условные рефлексы при данной степени угашения друг на друга не влияли. После разобщения локализационных зон восстановленные условные рефлексы не ведут независимо друг от друга существования, а взаимодействуют между собой. Нам думается, что чувствительность светового условного рефлекса к торможению объясняется не только тем, что свет является слабым раздражителем, но и тем, что зрительная функция после разобщения пострадала больше других. Goltz (14) еще в своих классических работах отметил факт особой ранимости зрения при всяких корковых мозговых операциях.

Наконец, мы попробовали у нашей собаки выработать условный рефлекс на комплексный раздражитель в целях исследования способности к сложному анализу — синтезу. Мы исходили из следующего соображения. Как известно, при повреждении «ядра» мозгового конца анализатора, например, при экстирпации соответствующей локализационной зоны, способность к образованию условного рефлекса на сложный раздражитель комплексного типа исчезает; если в наших опытах условный рефлекс на комплексный раздражитель вырабатывается, то это будет новое доказательство того, что в замыкании условного рефлекса участвуют «ядра» разных анализаторов и что, таким образом, замыкание осуществляется между разными локализационными зонами, а не в пределах одной зоны. Рефлекс вырабатывался на одновременное применение следующих раздражителей: гудок, белая лампочка, зеленая лампочка, касалка справа. Время от времени применялся отдельный компонент и при этом никогда не подкреплялся. Условный рефлекс на комплекс первый раз появился на 5-м сочетании и закреплялся с 10-го сочетания. Вначале пробы отдельных компонентов также давали рефлекс, но затем, при дальнейшем неподкреплении, эффекты или были незначительны по величине, или совсем были нулевыми; в этих условиях мы иногда наблюдали последовательное торможение (рис. 8).

Всего комплексный раздражитель был применен 114 раз.

III. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Как надо понимать факт восстановления условных рефлексов после разобщения локализационных зон по массе коры?

Наши данные можно истолковать трояким образом: а) условная связь после разобщения могла замкнуться через подкорковые пути; б) она могла замкнуться только в двигательной зоне между корковым представительством двигательного безусловного рефлекса и вторичными рецепторными элементами, лежащими в той же зоне; в) она могла замкнуться в каждой из локализационных зон между рецепторными клетками и вторичными эффекторными элементами, рассеянными в тех же дозах.

Против второго и третьего предположения говорят данные, полученные в нашей лаборатории (В. П. Благовещенская, Ф. М. Шитов; работы еще не опубликованные), о том, что у собаки зрительные условные рефлексы, восстановленные после двустороннего разобщения локализационных зон, в результате экстирпации зрительной области исчезли и длительно не могли быть восстановлены. Собака стала совершенно слепой.

Далее, против второго предположения говорит тот факт из нашей работы, что иррадиация торможения с одного анализатора на другие

анализаторы не была полной. Если бы замыкание условной связи происходило только в пределах одного анализатора, то угашение сильного рефлекса повело бы к сильному угашению всех других рефлексов, однако мы этого не наблюдали.

Повидимому, более вероятным является первое предположение. Тогда можно думать, что в нормальных условиях условный рефлекс замыкается прежде всего по массе коры, а в случае разобщения зон — по подкорковым путям. В пользу этого предположения говорят материалы макроморфологического анализа, которые показывают, что разобщение имело место не только по массе коры, но и по слою белого вещества.

«На основании макроскопического изучения мозга собаки Кусачки можно сказать, что лобная, затылочная и височная доли отделены друг от друга на наружной поверхности обоих полушарий мозга образовавшейся на месте разрезов рубцовой тканью. Причем рубцовая ткань захватывает не только кору, но проникает глубоко в белое вещество до боковых желудочков мозга» (из протокола исследования — см. прилагаемый протокол И. Пригонникова).

Остается подвести итоги:

1. Операция коркового разобщения локализационных зон в одном полушарии не вызывает заметных изменений во внешнем поведении собаки.

2. После разобщения локализационных зон в одном полушарии условные оборонительно-двигательные рефлексы с конечности, противоположной оперированному полушарию, исчезают. Для восстановления условного рефлекса на кожно-механическое раздражение требуется такое же количество сочетаний, как и для первоначальной выработки его. Для восстановления условных рефлексов на звонок и свет необходимо применить значительно большее количество сочетаний, чем для первоначальной выработки.

3. В результате разобщения локализационных зон во втором полушарии в поведении собаки наступают значительные изменения: появляется петушиная походка, двигательная неловкость и медлительность, пониженная слуховая ориентировка (на кличку не реагирует), плохая зрительная ориентировка; при этом особенно страдает предметное зрение.

4. На оборонительно-двигательные условные рефлексы, восстановленные после разобщения первого полушария (противоположного данной конечности), разобщение второго полушария не оказывает существенного влияния. Этот факт надо рассматривать как лишнее доказательство того положения, ранее установленного многими авторами, что каждое полушарие связано главным образом с противоположной стороной тела.

5. У собаки с разобщенными локализационными зонами в обоих полушариях можно наблюдать иррадиацию торможения с одного анализатора на другой. У этой собаки возможно выработать условный рефлекс на комплексный раздражитель.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крыжановский И. И., Условные звуковые рефлексы при удалении височных областей больших полушарий у собак, дисс., СПб, 1901.—2. Бабкин Б. П. Основные черты деятельности звукового анализатора собаки, лишенной задних частей больших полушарий, Труды Общества русских врачей в СПб, 79, 1912.—3. Эльясон М. И., Исследование слуховой способности собаки в нормальных условиях и при частичном двустороннем удалении коркового центра слуха, дисс., СПб, 1908.—4. Кудрин А. Н., Условные рефлексы у собак при удалении задних половин больших полушарий, дисс., СПб, 1910.—5. Торопов Н. К., Условные рефлексы с глаза при удалении затылочных долей больших полушарий у собак, дисс., СПб,

1908.—6. Красногорский Н. И., О процессе задерживания и локализации кожного и двигательного анализатора в коре больших полушарий у собаки, дисс., СПб, 1911.—7. Павлов И. П., Двадцатилетний опыт, Ленинград, стр. 318, 1932.—8. Протопопов В. П., О сочетательной двигательной реакции на звуковые раздражения, дисс., СПб, 1909.—9. Протопопов В. П., Центральная часть рефлекторной дуги оборонительного условного рефлекса, Современная психоневрология, № 1, 1931.—10. Асратян Э. А., К вопросу о локализации центральной части рефлекторной дуги двигательного оборонительного рефлекса, Физиол. журн., XVII, № 6.—11. Асратян Э. А., Доклады Академии наук, 1935, январь, I, № 2—3.—12. Асратян Э. А., Анатомо-гистологическая основа условнорефлекторной деятельности, «Природа», № 12, 1937.—13. Павлов И. П., Лекции о работе больших полушарий головного мозга, 1927.—14. Goltz F., Über die Verrichtungen des Grosshirns, Bonn, 1881.

CONDITIONED MOTOR DEFENSIVE REFLEXES IN DOGS WITH DISCONNECTED LOCALISATION AREAS

J. M. Pressmann

Bechterev State Institute for Brain Research, Section of Physiology of the Central Nervous System
(Chief: Ezras Hasratian)

Summary

This investigation deals with the pathway of the conditioned reflex arc, the mechanism of its connection. For the special purpose of investigation whether the arc of the reflex passes through the substantia grisea only, or through the subcortex too, a new method of operation had been proposed by D-r Hasratian: the disconnection of the localisation areas by means of 3 deep incisions in the cortex along the borders of the occipital, temporal and frontal lobes, and removal of 3—4 mm wide stripes of cortex tissue down to the substantia alba.

The author made an extensive study of the conditioned defence motor reflex in dogs, first in normal dogs, then after disconnecting the localisation areas in one hemisphere, and then in the second hemisphere.

The result of the work may be stated as follows:

1. The operative disconnection of the localisation areas in one hemisphere does not involve any noticeable changes in the behaviour of the animal.

2. After unilateral disconnection the conditioned reflexes from the opposite leg disappear. For restituting the conditioned reflexes for tactile stimuli the latter had to be repeated again as many times when formed first. For the restitution of conditioned reflexes to auditory and visual stimuli (bell and lamp) we had to apply those stimuli for twice as many times.

3. As a result of the disconnection of localisation areas in the second hemisphere the behaviour of the dog was obviously changed: «stalking gait», incertain and slow movements, weak reaction on auditory and visual stimuli.

4. The disconnection in the second hemisphere has no influence on the conditioned reflexes restituted after the first operation.

5. Inhibitory processes in a dog with disconnected areas in both hemispheres irradiate from one localisation area to another. A complex reflex on 3 simultaneous different stimuli (sound, light, tactile) could be formed.

The results are discussed and some possible explanations offered. The author draws the conclusion that before the disconnection the reflex arc apparently passes through the cortex, and that after being disconnected along the substantia grisea, the different points of the cortex are interconnected by means of the subcortex.

ПРОТОКОЛ МАКРОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОЗГА СОБАКИ КУСАЧКИ (К РАБОТЕ Я. М. ПРЕССМАН)

*И. Пригонников**

Из сектора морфологии Института мозга
(зав. сектором — проф. Л. Пинес)

Твердая мозговая оболочка несколько утолщена. Отмечается легкое помутнение мягкой мозговой оболочки отчасти по ходу сосудов, а также в окружности рубцовой ткани, образовавшейся на месте разрезов (после операции). На наружной поверхности как правого, так и левого полушария на месте разрезов мышечная ткань сращена с твердой мозговой оболочкой. Твердая мозговая оболочка на всем протяжении обоих полушарий, за исключением места операционного поля, без особого труда отделяется от подлежащей мягкой мозговой оболочки. В местах операционных разрезов твердая мозговая оболочка сращена с мягкой, которая в свою очередь сращена с подлежащим мозговым веществом. Рубцовая ткань по ходу разрезов занимает примерно 2—3 мм в ширину, причем на правом полушарии мягкая мозговая оболочка сращена с подлежащим мозговым веществом не только в местах разрезов, где образовалась рубцовая ткань, но фронтально и каудально от рубца на расстоянии 4—5 мм и отделяется в этом месте от мозговой ткани с большим трудом.

В левом полушарии мягкая мозговая оболочка тоже сращена с подлежащим мозговым веществом как на месте образовавшегося послеоперационного рубца, так и на расстоянии 6—8 мм фронтально и каудально от рубца.

В левом полушарии один разрез (место рубцовой ткани) начинается фронтально на расстоянии 2 мм кпереди от силвиевой борозды, направляется косо кзади и кверху параллельно ходу *gyr. Sylvius anterior*, пересекая *fissura ectosylvia media* несколько кпереди от середины ее длинника. Другой разрез начинается от мозжечковой поверхности полушария в месте перехода этой поверхности на латеральную поверхность полушария, приблизительно на уровне середины *gyr. suprasylvius posterior*; разрез отсюда направляется косо кверху и кпереди, пересекая *gyr. suprasylvius posterior* и *ectosylvius posterior*. Над серединой (длинника) *gyr. ectosylvius medius* оба среза сливаются. От места слияния обоих срезов вертикально кверху тянется третий разрез, пересекая *gyr. suprasylvius medius* в передней его трети и *gyr. entolateralis* в самой передней его части, срез доходит до *sulcus hemisphaericus* на уровне 12 мм кзади от *fissura cruciata*.

В левом полушарии, где рубцовая ткань лучше развита и мягкая мозговая оболочка сращена с подлежащим мозговым веществом на несколько большем протяжении вокруг рубца, чем в правом полушарии, линия разреза выступает менее отчетливо, чем в последнем.

Хотя разрезы в правом полушарии проведены параллельно разрезам левого полушария, однако полной симметрии в ходе разрезов нет. Так, передний косой разрез начинается на 4 мм кпереди от силвиевой борозды, тянется косо кзади и кверху, пересекая *gyr. ectosylvius medius* и *suprasylvius medius* на границе их перехода в *gyr. ectosylvius anterior* и *suprasylvius anterior*. Оба разреза сливаются

выше точки слияния разрезов левого полушария, а именно на границе перехода *fissura suprasylvia media* в *fissura suprasylvia anterior*. Кроме того, идущий от места слияния обоих разрезов (передне-косого и задне-косого) вертикально направляющийся разрез доходит до *sulcus hemisphaericus* впереди от такого же разреза левого полушария, а именно на расстоянии от 8 мм *fissura cruciata*. Указанными разрезами

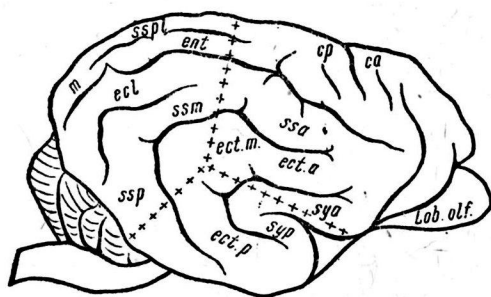


Рис. 1. Обозначение извилин наружной поверхности мозга собаки по Е. Platau и L. Jacobson'y. *sva* — gyr. sylviacus anterior, *syp* — gyr. sylviacus posterior, *ect. a* — gyr. ectosylvius anterior, *ect. m* — gyr. ectosylvius medius, *ect. p* — gyr. ectosylvius posterior, *ssa* — gyr. suprasylvius anterior, *ssm* — gyr. suprasylvius medius, *ssp* — gyr. suprasylvius posterior, *ct* — gyr. centralis anterior, *sp* — gyr. centralis posterior, *ecl* — gyr. ectolateralis, *ent* — gyr. entolateralis, *m* — gyr. marginalis, *sspt* — gyr. suprasplenialis. Крестообразным пунктиром обозначены линии разрезов правого полушария

правое полушарие разделяется на наружной поверхности на 3 отдела: 1) передне-верхний; 2) задне-верхний и 3) нижний (см. фотоснимок 1 и 2 и рис. 3). В передне-верхний отдел входит целиком лобная доля и часть теменной доли (к нему относится большая часть gyr. sylviacus anterior, gyr. ectosylvius anterior, передняя часть gyr.

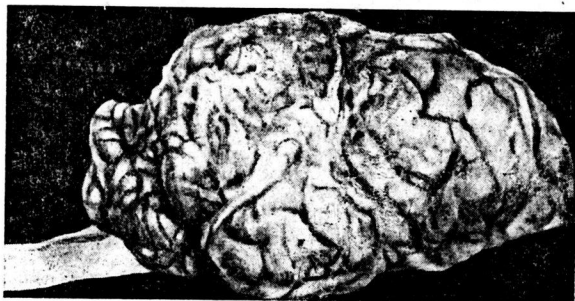


Рис. 2. Снимок наружной поверхности правого полушария

ectosylvius medius, передняя треть gyr. suprasylvius medius, незначительная передняя часть gyr. entolateralis, gyr. centralis anterior и gyr. centralis posterior, а также целиком обонятельная доля). В задне-верхний отдел входит полностью затылочная доля и часть теменной. К нему относятся задняя часть gyr. ectosylvius medius, задние две трети gyr. suprasylvius medius, gyr. ectolateralis, большая часть gyr. entolateralis и suprasylvius posterior, также gyr. marginalis и наружная часть gyr. suprasplenialis. В нижний отдел входит целиком височная долины (по поперечнику) gyr. sylviacus anterior, gyr. sylviacus posterior, gyr. ectosylvius posterior и незначительная часть gyr. suprasylvius posterior. Левое полушарие в свою очередь разделяется на наружной поверхности тоже на 3 отдела: 1) передне-верхний, 2) задне-верхний и 3) нижний. Как и в правом полушарии, в передне-верхний отдел входят целиком лобная доля и обонятельная доля. В этот отдел сравнительно с правым полушарием входит несколько меньшая часть

теменной доли (так как gyr. ectosylvius medius и suprasylvius medius попадают в задне-верхний отдел левого полушария). В задне-верхний отдел попадает целиком затылочная доля и соответственно (за счет передне-верхнего отдела) несколько большая часть теменной доли. В нижний отдел попадают целиком височная доля и несколько боль-

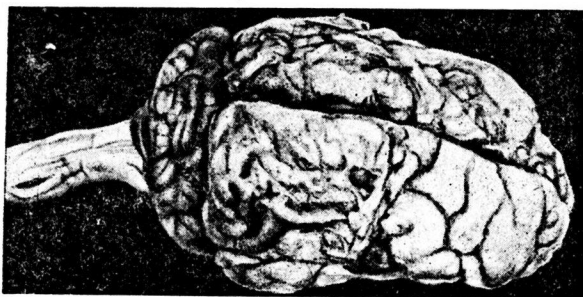


Рис. 3. Снимок мозга Кусачки сверху

шая часть теменной доли сравнительно с правым полушарием (почти целиком gyr. sylvius anterior). Если обозначить указанные 3 отдела полушарий по цитоархитектонической карте коры мозга собак проф. Гуревича и д-ра Быховской¹, то мы получим, что в правом полушарии передне-верхний отдел приблизительно занят полями 12-м, 14-м,

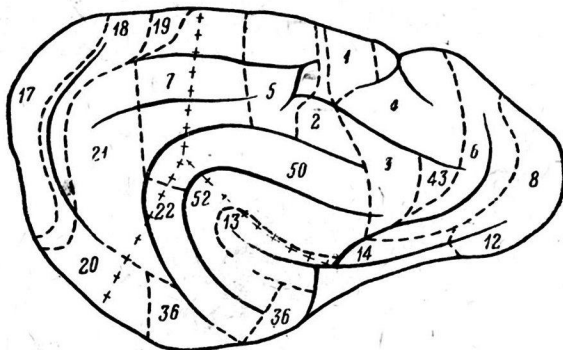


Рис. 4. Цифрами обозначены цитоархитектонические поля коры наружной поверхности полушария мозга по М. Гуревичу и Г. Быховской. Крестообразным пунктиром обозначены линии разрезов правого полушария

8-м, 6-м, 4-м, 3-м, 43-м, 4-м, 1-м, 2-м, 5-м, передней половиной 52-го поля, большей частью 50-го поля и передней половиной 7-го поля, а также небольшим отрезком 13-го поля; задне-верхний отдел — полями 17-м, 18-м, 19-м, 21-м, около двух третей 20-го поля и задней половиной 7-го поля. Нижний отдел занят 36-м, 22-м полями, передне-нижней третью 20-го поля и большей частью 13-го поля (рис. 4). В левом полушарии из передне-верхнего отдела целиком выпадает 13-е и 7-е поле. 7-е поле попадает в задне-верхний отдел, 13-е поле — целиком в нижний отдел. При макроскопическом исследовании мозга на ряде фронтальных срезов можно отметить, что боковые

¹ Prof. M. Gurewitsch u. Dr. G. Bychowsky, Zur Architektonik der Hirnrinde (Isoco:tex) des Hundes, Journ. f. Psych. und Neurol., Sonderdruck, 1928.

желудочки резко расширены и в местах (послеоперационных) разрезов отсутствует кора и белое вещество. На их месте образовалась тонкая рубцовая ткань, которая непосредственно окружает снаружи расширенные боковые желудочки (рис. 5). В зрительном бугре, хвостатом ядре, полосатых телах макроскопически повреждений обнару-

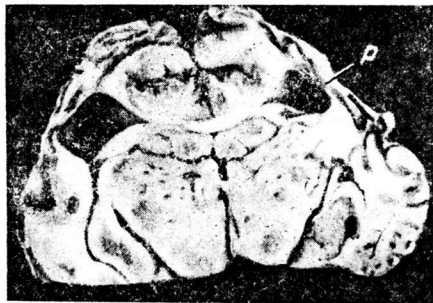


Рис. 5. Фронтальный разрез мозга собаки Кусачки на уровне средней части зрительного бугра. На снимке видны расширенные боковые желудочки, покрытые снаружи тонкой пленкой соединительной ткани, образовавшейся на месте разреза. Кора и белое вещество в этом месте разрушены. *Р* — место разреза

жить не удастся. Таким образом, на основании макроскопического изучения мозга собаки Кусачки можно сказать, что лобная, затылочная и височная доли отделены друг от друга на наружной поверхности обоих полушарий мозга образовавшейся на месте разрезов рубцовой тканью, причем рубцовая ткань захватывает не только кору, но проникла глубоко в белое вещество до боковых желудочков мозга. Последние покрыты снаружи тонким слоем образованной рубцовой ткани. При микроскопическом исследовании ряда препаратов, окрашенных по Бильшовскому и гематоксилинэозином, на срезах, проходящих через места операционных разрезов, ни нервных волокон, ни клеточных элементов коры не обнаружено. Вместо мозгового вещества в этих местах видна соединительная (рубцовая) ткань.

ИССЛЕДОВАНИЕ УГАСАТЕЛЬНОГО ТОРМОЖЕНИЯ И ЕГО ПОСЛЕДЕЙСТВИЯ ПО МЕТОДИКЕ ДВУХ ЛАБИРИНТОВ

А. О. Долин и В. П. Благовещенская

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

Поступила в редакцию 10.V.1936 г.

В наших предыдущих работах, проведенных в 1930/31 г. на обезьянах, нам удалось выявить особенности в развитии функций торможения, свойственные различным представителям обезьян из пород собакообразных и антропоморфных, у которых развитие центральной нервной системы и ее деятельности отражает собой высший животный фазис (1, 2).

С целью дальнейшего расширения нашего сравнительного анализа функций торможения коры больших полушарий головного мозга в фило- и онтогенезе животного мира, мной совместно с сотрудниками нашей лаборатории в период 1932—1935 гг. была проведена группа работ, где объектами исследования служили представители класса млекопитающих различных возрастов (собаки, крысы, морские свинки), стоящие по сравнению с обезьянами на более низкой ступени эволюции животного мира.

Работы проводились по методу условных двигательных рефлексов с применением лабиринтной методики как одного из методических вариантов для изучения и анализа сложнодвигательной нервной деятельности животных.

Исходя из понимания лабиринтного пути как сложного синтетического раздражителя, мы приучение животного к побежкам по правильному пути рассматриваем как образование комплексного условного пищевого двигательного навыка по принципу последовательного цепного рефлекса на систему условных положительных (отрезки правильного пути) и отрицательных (тупики) компонентов, взаимодействующих в целостном системном двигательном рефлексе. В процессе образования такого навыка побочные движения, неправильные побежки в тупики, как неподкрепляемые вовсе или отставляющие момент подкорма, постепенно угашаются и дифференцируются от правильного пути.

С этой точки зрения нарушение навыка, забегания в тупики лабиринта, ошибки животного, как показали наши работы (3, 4, 5), являются следствием ослабления активного торможения — растормаживания дифференцировки.

Целью настоящей работы являлось исследование характера угасательного торможения и его последствия, изучение и физиологический анализ процесса первичного нарушения непосредственно угасаемого лабиринтного навыка и вторичного отраженного влияния тормозного фона от угашения на правильность побегов животных в другом лабиринте, навык которого не подвержен был угашению. Наряду с этой основной задачей мы стремились проследить за характером появляющихся при этих формах экспериментального нарушения оши-

бок и их связи с высотой функционального развития нервной системы. Опыты проведены на 2 пестрых крысах, что составляет предмет настоящего сообщения, 1 морской свинке и 1 собаке (данные о последних публикуются в работе В. В. Яковлевой и И. И. Короткина).

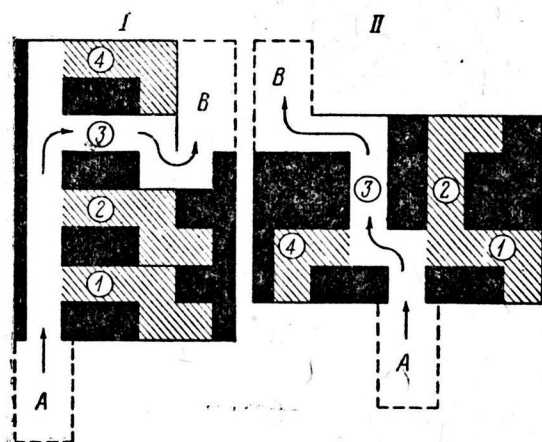
Экспериментальная часть

Для этих экспериментов мы строили два различных по конструкции и сложности лабиринта. В каждом из этих лабиринтов мы научили наших подопытных животных пробегать к пище по определенному пути; когда эти побежки в достаточной мере упрочились и совершались безошибочно с неизменной быстротой, мы производили в одном лабиринте острое угашение положительного навыка побежки прекращением подкрепления его пищей. В отличие от предыдущих наших работ (3, 4), где применялось неполное угашение, мы здесь доводили двигательный условный рефлекс до полного угашения и сейчас же впускали животное в другой лабиринт, навык которого не был подвергнут экспериментальному нарушению.

Таким образом, в первом лабиринте мы наблюдали непосредственное явление развивающегося угасательного торможения на упроченную ранее побежку в том же лабиринте, а во втором мы могли проследить вторичное угашение, вернее, отраженное влияние угасательного торможения и фона его последствий на другой лабиринтный навык, не вовлеченный непосредственно в процесс угашения.

Как видно из прилагаемого рисунка, лабиринт I состоит из прямого коридора и примыкающих к нему справа четырех коридоров, из которых три являются тупиками (1—2—4) и один (3) ведет к месту пищевого подкрепления. Лабиринт II построен иначе, по принципу двустороннего разветвления путей, но содержит также три тупика (1—2—4), и здесь коридор 3 является также выходом к подкорму.

Когда крысы X и Y были впервые пущены в лабиринт I, они долго не выходили из клетки А, а когда их выгоняли в лабиринт,



Схемы лабиринтов

они медленно двигались, обнюхивали пол и стенки, делали попытки перелезть через ограждающие стенки коридоров, порой забираясь в угол какого-либо тупика, по нескольку минут сидели на месте, нахохлившись, и лишь время от времени усиленно почесывались. Однако в силу того, что, при каждой побежке крысы, в конце концов, попадали в клетку В с подкормом, постепенно весь комплекс лабиринта начал связываться с пищей, и пищевая реакция все больше и больше вытесняла как пассивно-оборонительную, так и ориен-

тировочную реакцию на новизну экспериментальной обстановки.

Уже на 5-й опытный день, как только открывалась клетка А, крысы сразу вбегали в лабиринт и сравнительно быстро достигали клетки В, где получали подкорм.

Таблица 1 (лабиринт I)

Крыса X

Крыса Y

25.IV.1934 г. . .	2	1	—	2	3	26.IV	2	5	4	6	15
26.IV	8	8	3	14	25	28.IV	5	5	4	5	14
29.IV	2	3	1	4	8	29.IV	5	10	—	11	21
4.V	5	4	1	4	9	4.V	5	8	2	5	15
5.V	3	1	—	2	3	5.V	3	3	—	4	7
Итого . . .	20	17	5	26	48	Итого . . .	20	31	10	31	72

Из приведенной таблицы видно, что в течение 5 опытных дней мы пропустили наших опытных крыс X и Y по 20 раз через лабиринт I. В этот период каждая побежка крыс сопровождалась заходами в тупики, причем чаще всего крысы заходили в тупик 1 (X—17 раз; Y—31 раз) и тупик 4 (X—26 раз; Y—31 раз), гораздо реже посещался ими тупик 2 (X—5 раз; Y—10 раз).

Двигательная реакция крыс в лабиринте в начале образования наших дифференцировок то как бы тормозится, и тогда они, не доходя до коридора 3, поворачивают в тупик 1, то, напротив, усиливается, и животные, пробега место правильного поворота к выходу, попадают в тупик 4. Постепенно забегания в два крайних тупика уменьшаются и намечаются две первые лабиринтные дифференцировки.

В дальнейшем, чтобы иметь одинаковой упроченности навык в обоих лабиринтах, мы ввели лабиринт II. Побежки в этом лабиринте, благодаря предыдущему индивидуальному опыту, уже с самого начала носили характер чисто пищевых реакций. Крысы после нескольких секунд, а иногда и сразу выходили из клетки и быстро, без задержки, бежали по коридорам лабиринта, отыскивая выход к пище.

В первых опытах с лабиринтом II крысы примерно с одинаковой частотой заходили во все тупики, прежде чем найти правильный выход. В последующие дни мы стали практиковать периодическое чередование обоих лабиринтов, при этом то начинали опыт с применения лабиринта I и заканчивали лабиринтом II, то, наоборот, пропускали крысу сначала по лабиринту II, а затем по лабиринту I. Этим приемом мы стремились избежать возможности образования рефлекса на систему чередующихся раздражителей.

При таких условиях опыта мы вели эксперимент в течение 11 дней. Приводим сводную таблицу за весь этот период, рисующую нам дальнейший ход образования наших дифференцировок в каждом из лабиринтов в отдельности (табл. 2).

Из приведенных таблиц видно, что в лабиринте I, несмотря на значительное количество побегов, крысы продолжают заходить в тупики. Однако теперь забегания в тупик 4, наблюдавшиеся раньше чаще остальных ошибочных побегов, делаются значительно реже и на первое место по количеству ошибок становится тупик 1, за которым следует тупик 2. В этом лабиринте первым, повидимому, у обеих подопытных крыс начинает отдифференцироваться тупик 4.

Что касается навыка побежки по лабиринту II, то за этот период мы наблюдаем почти полное его упрочение; в течение последних 6

Таблица 2

Лабиринт I

Лабиринт II

Дата опыта	Количество побегов	Ошибочные забеги			Общее количество ошибок за опыт	Дата опыта	Количество побегов	Ошибочные забеги			Общее количество ошибок за опыт
		тупик 1	тупик 2	тупик 4				тупик 1	тупик 2	тупик 4	
Крыса X											
9.V.1934 г. . . .	4	2	3	4	9	9.V.1934 г. . . .	2	—	—	—	—
11.V	2	1	—	1	2	11.V	4	1	1	1	3
13.V	3	1	—	2	3	13.V	5	—	—	—	—
14.V	3	1	—	2	3	14.V	5	—	—	—	—
15.V	5	5	2	2	9	15.V	5	—	—	1	1
16.V	7	3	2	1	6	16.V	3	—	—	—	—
19.V	6	2	2	1	5	19.V	4	—	—	—	—
20.V	4	2	1	1	4	20.V	5	—	—	—	—
21.V	5	1	3	1	5	21.V	—	—	—	—	—
22.V	3	1	1	—	2	22.V	6	—	—	—	—
25.V	5	3	5	—	8	25.V	7	—	—	—	—
Итого	47	22	19	15	56	Итого	51	1	1	2	4

Лабиринт I

Лабиринт II

Дата опыта	Количество побеж	Ошибоч- ные забеги			Обще количе- ство ошибок за опыт	Дата опыта	Количество побеж	Ошибоч- ные забеги			Обще количе- ство ошибок за опыт
		тупик 1	тупик 2	тупик 4				тупик 1	тупик 2	тупик 4	
Крыса У											
9.V.1934 г. . . .	4	2	2	1	5	9.V.1934 г. . . .	2	2	1	2	5
11.V	2	2	—	1	3	11.V	4	—	—	—	—
13.V	3	2	2	—	4	13.V	5	2	—	1	3
14.V	3	1	2	—	3	14.V	5	5	—	—	5
15.V	5	2	1	1	4	15.V	5	2	—	1	3
17.V	6	2	1	—	3	17.V	3	—	—	—	—
19.V	6	3	2	2	7	19.V	4	1	—	—	1
20.V	4	1	—	1	2	20.V	6	—	1	—	1
21.V	5	1	2	—	3	21.V	5	1	—	—	—
22.V	3	—	—	—	—	22.V	7	—	—	—	—
25.V	6	2	2	1	5	25.V	4	—	—	—	—
Итого	47	18	14	7	39	Итого	50	13	2	4	19

опытов крыса Y совершает всего 3 ошибки на 29 побегов, а X уже вовсе не заходит в тупики. В последующие дни мы стали в каждом опыте многократно перемежать оба навыка вне всякой системы в их чередовании. Работая так в течение 15 дней, мы получили следующие результаты (табл. 3).

Приведенные данные рисуют нам последний этап упрочения двигательного навыка по лабиринту I и окончательное отдифференцирование тупиков от правильного пути к пище. Забегания в тупики становятся все реже и реже, и теперь, по мере упрочения навыка, на

Таблица 3. Многократная смена лабиринтов в течение опыта

Лабиринт I

Лабиринт II

Дата опыта	Количество побегов	Ошибочные забеги			Общее количество ошибок за опыт	Дата опыта	Количество побегов	Ошибочные забеги			Общее количество ошибок за опыт
		тупик 1	тупик 2	тупик 4				тупик 1	тупик 2	тупик 4	
К р ы с а X											
26.V.1934 г. . . .	7	2	6	—	8	26.V.1934 г. . . .	4	—	—	—	—
27.V	4	—	3	—	3	27.V	6	—	—	—	—
28.V	9	2	—	1	3	28.V	4	—	—	—	—
31.V	5	1	—	1	2	31.V	4	—	—	—	—
1.VI	7	—	—	1	1	1.VI	2	—	—	1	1
3.VI	3	—	—	—	—	3.VI	3	—	—	—	—
4.VI	3	1	1	—	2	4.VI	2	—	—	—	—
7.VI	3	—	—	2	2	7.VI	4	—	—	—	—
8.VI	3	1	—	2	3	8.VI	3	—	—	—	—
10.VI	3	—	2	—	2	10.VI	4	—	1	—	1
13.VI	5	2	—	3	5	13.VI	—	—	—	—	—
14.VI	5	—	—	1	1	14.VI	5	—	—	—	—
15.VI	5	—	—	—	—	15.VI	5	—	—	—	—
17.VI	5	—	—	—	—	17.VI	5	—	—	—	—
19.VI	6	—	—	—	—	19.VI	4	—	—	—	—
Итого	73	9	12	11	32	Итого	60	0	1	1	2

Лабиринт I.

Лабиринт II

Дата опыта	Количество побегов	Ошибоч- ные забеги			Общее количе- ство ошибок за опыт	Дата опыта	Количество побегов	Ошибоч- ные забеги			Общее количе- ство ошибок за опыт
		тупик 1	тупик 2	тупик 4				тупик 1	тупик 2	тупик 4	
К р ы с а У											
26.V.1934 г. . . .	7	4	4	—	8	26.V.1934 г. . . .	4	—	—	1	1
27.V	3	—	2	—	2	27.V	6	—	—	—	—
31.V	5	—	1	—	1	31.V	4	—	—	1	1
1.VI	7	—	—	—	—	1.VI	2	—	—	—	—
3.VI	3	1	2	—	3	3.VI	3	—	—	—	—
4.VI	3	—	1	—	1	4.VI	3	—	—	—	—
7.VI	3	2	2	—	4	7.VI	4	—	—	—	—
8.VI	3	—	—	1	1	8.VI	3	—	—	—	—
9.VI	4	—	—	—	—	9.VI	4	—	—	—	—
13.VI	5	—	—	—	—	13.VI	5	—	—	—	—
14.VI	5	—	—	—	—	14.VI	5	—	—	—	—
15.VI	5	—	—	—	—	15.VI	5	—	—	—	—
17.VI	5	—	—	—	—	17.VI	5	—	—	—	—
19.VI	3	—	—	—	—	19.VI	3	—	—	—	—
Итого	61	7	12	1	20	Итого	56	0	0	2	2

первое место по количеству ошибок становится тупик 2. Наконец, забегаания и в этот тупик прекращаются. В течение 4 опытных дней у крысы X наблюдается всего одна ошибка, а у крысы Y нет ни од-

ного захода в тупики. У обеих крыс с той или иной степенью трудности образовалась последняя дифференцировка, и сложный двигательный навык в лабиринте I, с его тормозными компонентами, полностью специализировался.

В лабиринте I мы имели на пути животных к пищевому подкреплению три дифференцировки различной прочности. Наиболее упроченной дифференцировкой был тупик 4 как отдифференцированный раньше всех, затем следовал тупик 1, и, наконец, тупик 2 являлся самой лабильной и, повидимому, самой трудной дифференцировкой, образовавшейся позднее предыдущих.

В лабиринте II мы имеем прочный двигательный навык, так как почти без всякого растормаживания тупиков в этом лабиринте побежки совершаются правильно за весь 15-дневный период экспериментирования. На следующий день после прочного образования двух навыков мы, предварительно проконтролировав правильность прохождения пути в обоих лабиринтах, применили угашение более упроченного навыка в лабиринте II; не подкрепляя побежки пищей и доведя его до полного угашения, сейчас же впускали животных в лабиринт I, где имели возможность наблюдать влияние последствий угасательного торможения на более лабильный двигательный навык крыс в лабиринте I, непосредственно не подверженный экспериментальному нарушению. В этих опытах мы производили глубокое угашение навыка, доводя его до прекращения каких бы то ни было элементов двигательной реакции животных.

Приводим протоколы опытов с угашением на крысах X и Y.

В этот же опытный день был произведен эксперимент с применением острого прерывистого угашения у второй крысы Y. См. протокол от 20.VI.1934 г. 6 час. вечера.

Как следует из приводимых протоколов, отмена подкрепления значительно повлияла на поведение в лабиринте наших подопытных крыс. По мере развития угасательного торможения выступает удлинение латентных периодов, движения в лабиринте резко замедляются, появляются частые остановки в пути, возвраты назад, в исходное положение, к клетке А, попытки животных уйти из опытной остановки, и, наконец, крысы начинают забегать в тупики. Все эти явления, то усиливаясь, то ослабевая, перемежаясь иногда с правильными побежками, проделывая в основном колебания кривой угасательного торможения, заканчиваются, наконец, полным угашением двигательной реакции животных, и крысы не выходят из пусковой клетки А в течение временного отрезка от 3 до 6 минут.

Достигнув полного угашения навыка по лабиринту II, мы перенесли клетку к лабиринту I и вход в него открыли.

В последней части опыта мы наблюдаем вначале некоторую разницу в поведении наших крыс. Крыса X первый раз быстро и правильно пробегает через лабиринт I, но зато со второго раза отмечается довольно длительная задержка — в течение 37 секунд остается на месте в клетке А, а по выходе из нее побежки по лабиринту начинают сопровождаться заходами в тупик 2, и это, несмотря на то, что как первая, так и последующие побежки подкрепляются пищей. У крысы Y первоначальная задержка в клетке А еще более резко выражена, она уже сразу не идет в лабиринт в течение 8 минут и, несколько раз насильно впущенная, возвращается обратно в А. Со второй побежки и эта крыса также начинает забегать в тупик 2. Этот тупик, как мы отметили уже выше, является самым трудным, он позднее других был отдифференцирован и относительно остальных является менее всего упроченным, а потому более легко подвержен растор-

Протокол от 20. VI. 1934 г. 8 часов вечера

Крыса X

№ лабиринта	Порядковый № сочтения	Время		Латентный период в секундах	Время перебежки в секундах	Путь	Подкрепление	Примечание	
		часы	минуты						
К о н т р о л ь н ы е п о б е ж к и									
II	1	8	10	1	3	A-3-B	+	Все побежки правильные, темп движений равномерный	
II	2	8	12	3	3	A-3-B	++		
I	1	8	14	1	4	A-3-B	++		
II	3	8	17	5	3	A-3-B	++		
I	2	8	18	1	4	A-3-B	++		
I	3	8	20	5	3	A-3-B	+		
У г а ш е н и е									
II	1	8	21	1	2	A-3-B	—	Задерживается у входа в клетку В	
II	2	8	22	1	2	A-3-B	—		
II	3	8	23	5	2	A-3-B	—		
II	4	8	24	1	3	A-3-B	—		
II	5	8	25	1	3	A-3-B	—		
II	6	8	26	7	2	A-3-B	—	Возвращается назад	
II	7	8	27	5	3	A-3-B	—		
II	8	8	28	5	2	A-3-B	—		
II	9	8	29	5	4	A-3-B	—		
II	10	8	30	3	35	A-1-2-A-4-3-B	—		
II	11	8	31	3	7	A-3-B	—	Побежка замедлена	
II	12	8	32	10	3	A-3-B	—		
II	13	8	33	4	5	A-3-B	—		
II	14	8	34	10	55	A-1-2-A-3-B	—		
II	15	8	35	5	10	A-3-B	—		
II	16	8	36	23	5	A-3-B	—	Побежки правильные с обычной скоростью	
II	17	8	37	3	17	A-3-B	—		
II	18	8	38	2	4	A-3-B	—		
II	19	8	40	20	45	A-2-1-A-3-B	—		
II	20	8	41	6	7	A-3-B	—		
II	21	8	42	12	15	A-2-A-3-B	—	То же	
II	22	8	44	9	5	A-3-B	—		
II	23	8	47	115	3	A-3-B	—		
II	24	8	50	15	3	A-3-B	—		
II	25	8	51	30	15	A-3-B	—		
II	26	8	52	3	3	A-3-B	—	Влезает на стенки, нюхает	
II	27	8	53	7	5	A-3-B	—		
II	28	8	54	3	10	A-3-B	—		
II	29	8	55	8	—	A-1-2-1-A-3-B	—		
II	30	8	56	5	—	A-2—	—		
II	31	8	57	1	10	A-3-B	—	Останавливается часто	
II	32	8	58	1	—	A-3—	—		
II	33	8	59	2	—	A-1-2—	—		
II	34	9	00	Из клетки не выходит 3 мин. 55 сек.					
									Сидит в клетке А, чистится, моется
								Задерживается у входа в клетку В	
								Нормальная побежка	
								Лезет через стенки лабиринта	
								Вышла с задержкой, медлительна	
								Возвращается к клетке	
								В клетке А моется, чистится	
								В клетке А сидит, чистится	
								Во время переноса клетки кушается	
								Задержка у входа в клетку В, пытается влезть на клетку	
								Побежка правильная	
								Вышла с задержкой, медлительна	
								перелезает в коридор 3 через стенки лабиринта и посажена в клетку А	
								Перелезает через стенки лабиринта	
								Перелезает через стенки, посажена в клетку А	
								Быстро перелезает через стенки лабиринта, в клетку В не идет	
								Бежит в тупики и перелезает через стенки, в клетку В не идет	

№ лабиринта	Порядковый № сочетания	Время		Латентный период в секундах	Время перебежки в секундах	П у т ь	Подкрепление	Примечание
		часы	мин. ты					
Последствие угасательного торможения								
I	1	9	04	1	7	A-3-B	+	Долго не выходит из клетки, чешется
II	2	9	06	37	13	A-2-1-3-B	+	
II	3	9	08	3	8	A-2-3-B	+	
II	4	9	10	5	10	A-2-3-B	+	В тупике 2 заглядывает через стенки
II	5	9	12	1	5	A-3-B	+	
II	6	9	14	4	5	A-2-3-B	+	
II	7	9	16	1	15	A-2-3-B	+	
II	8	9	18	10	5	A-2-3-B	+	
II	9	9	20	1	6	A-2-3-B	+	В тупике 2 пытается перелезть через стенку
II	10	9	22	4	7	A-2-3-B	+	
II	11	9	24	1	9	A-2-3-B	+	
II	12	9	26	2	5	A-2-3-B	+	
II	13	9	28	1	5	A-2-3-B	+	
II	14	9	30	1	3	A-3-B	+	
II	15	9	32	4	6	A-2-3-B	+	
II	16	9	34	1	5	A-2-3-B	+	
II	17	9	35	1	5	A-2-3-B	+	
II	18	9	38	1	10	A-2-3-B	+	
II	19	9	40	2	5	A-2-3-B	+	
II	20	9	42	1	5	A-2-3-B	+	
II	21	9	44	1	5	A-2-3-B	+	
II	22	9	46	1	4	A-3-B	+	
II	23	9	48	2	4	A-3-B	+	
II	24	9	50	1	4	A-3-B	+	
II	25	9	52	1	5	A-2-3-B	+	
II	26	9	54	1	3	A-3-B	+	
II	27	9	56	1	3	A-3-B	+	
II	28	9	58	1	4	A-3-B	+	
II	29	10	00	1	3	A-3-B	+	
II	30	10	02	1	4	A-2-3-B	+	
II	31	10	04	1	4	A-3-B	+	
II	32	10	06	1	5	A-2-3-B	+	
II	33	10	08	10	3	A-3-B	+	
II	34	10	10	5	3	A-3-B	+	
II	35	10	12	1	5	A-2-3-B	+	

Условные обозначения: 1—направление побежки; 2—бегство животного из лабиринта; 3—возвраты в исходное положение.

маживанию. В этой части наши опыты еще раз подтвердили основное положение, выдвинутое нами ранее (А. Долин и Ю. Конорский), что в основе избегания тупиков лежит процесс активного внутреннего торможения, нарушая который можно получить ошибки животного. Ввиду того что мы производили угашение лабиринта II в течение долгого времени (34 сочетания), могли возникнуть предположения, что ошибки в лабиринте I не являются следствием измененного нервного состояния животных под влиянием последовательного торможения, а получены вследствие чрезмерной энергетической траты благодаря утомлению коры больших полушарий. Это предположение опровергается тем, что, как видно из протоколов (у крысы X сразу, а у крысы Y после нескольких подкреплений), побежки в лабиринте I совер-

Протокол от 20.VI.1934 г. 6 часов вечера

Крыса У

№ лабиринта	Порядковый № сочтаний	Время		Латентный период в секундах	Время перебежки в секундах	Путь	Подкрепление	Примечание
		часы	минуты					
Контрольные побежки								
II	1	6	05	3	3	A-3-B	+	Побежки правильные, темп движений обычный, корм съедает быстро
II	2	6	06	2	3	A-3-B	+	
II	1	6	07	2	4	A-3-B	+	
II	2	6	08	1	4	A-3-B	+	
Угашение								
II	1	6	09	5	7	A-3-B	—	Побежка правильная, движения несколько замедленные
II	2	6	10	3	3	A-3-B	—	В интервале сидит в клетке и усиленно чешется
II	3	6	11	3	2	A-3-B	—	Побежка с предельной скоростью движений
II	4	6	13	3	47	A-1-2-3-B	—	Из тупика 2 перелезает через стенки; поймана и снова посажена в лабиринт, медленно дошла до В
II	5	6	14	1	7	A-3-B	—	Обнюхивает пол и перегородку лабиринта
II	6	6	15	3	2	A-3-B	—	Выйдя из клетки, обнюхивает пол
II	7	6	16	3	2	A-3-B	—	Быстро перебежала в В
II	8	6	17	15	3	A-3-B	—	Побежка правильная с предельной скоростью
II	9	6	18	7	10	A-3-B	—	Вышла из клетки А и уселась, встала, передвигается медленно
II	10	6	19	5	30	A-1-3-B	—	Зшла в тупик 1 и уселась, чешется
II	11	6	20	3	5	A-3-B	—	У входа в клетку В нюхает пол, передвигается осторожно
II	12	6	21	3	42	A-4-2-3-B	—	В тупике 4 пытается перелезть через стенки
II	13	6	22	3	35	A-4-3-B	—	То же. У входа в клетку пытаются влезть в клетку
II	14	6	23	5	7	A-3-B	—	Побежки правильные
II	15	6	24	3	5	A-3-B	—	Скорость движений на пределе нормы
II	16	6	25	8	—	A-1-2-A	—	Из тупика 2 перескочила через стенки лабиринта и вернулась к А
II	17	6	26	17	27	A-4-3-B	—	Долго задержалась в тупике 4
II	18	6	27	5	—	A-A	—	Вышла и стоит 25 секунд, затем возвратилась
II	19	6	29	55	25	A-3-B	—	Длительная остановка в пути
II	20	6	32	150	3	A-3-B	—	Сидит в клетке 2 мин. 30 сек., моется, чешется, фыркает. Выбежала и правильный путь проделала быстро
II	21	6	35	140	13	A-3-B	—	При резко удлиненном латентном периоде
II	22	6	38	12	22	A-3-B	—	Побежки замедлены, но правильные
II	23	6	39	30	6	A-3-B	—	То же

№ лабиринта	Порядковый № сочетаний	Время		Латентный период в секундах	Время перебежки в секундах	П у т ь	Подкрепление	Примечание
		часы	минуты					
II	24	6	40	10	10	А—2—1—А—3—В	—	Ошибочная побежка с возвращениями к А
II	25	6	41	3	17	А—3—В	—	Задержка у входа в клетку В
II	26	6	42	10	20	А—2—3—В	—	Задержка в тупике и замедленная побежка
II	27	6	43	5	55	А—1—4—А	—	Из тупика 4 перелезла через стенки, посаженная обратно возвращается в клетку А
II	28	6	45	30	5	А—3—В	—	При длительной задержке в А побежки правильные
II	29	6	46	15	10	А—3—В	—	То же
II	30	6	47	7	—	А—2— —	—	Из тупика 2 перескочила через стенки, кусается при попытках удержать ее
II	31	6	48	4	20	А—3—В	—	Идет медленно
II	32	6	49	3	27	А—2—3—В	—	Длительная остановка в тупике 2
II	33	6	50	20	—	А—2—3—А	—	У клетки В перелезла через стенки; поймана и посажена в лабиринт. Возвращается в клетку А
II	34	Из клетки не выходит 6 минут						Сидит съевшись, не двигаясь с места

шаются безошибочно, и только затем, после правильного решения, у крысы Х появляется снова та же ошибка (забегание в тупик 2), которая, перемежаясь с правильными побежками, остается почти до самого конца опыта. Это стереотипное повторение одной и той же ошибки можно рассматривать, повидимому, уже как явление инертности вследствие экстренного нервного перенапряжения.

Для обеих крыс нарушение навыка по лабиринту I выражено в том, что растормозилась самая лабильная и самая тонкая дифференцировка (тупик 2), что у каждой из них влияние угасательного торможения было выражено с разной степенью интенсивности. У крысы Х тормозное состояние рассеивается уже к концу 4-й минуты, а у второй крысы У и через 14 минут оно еще резко выражено; симптом инертности более устойчив у крысы Х, у которой нарушенный на тормозном фоне навык побежки по лабиринту I так и остался нарушенным за счет растормаживания тупика 2 до конца опыта, несмотря на то, что все 35 побегов были подкреплены пищей. У крысы У уже после шести подкреплений этот навык был полностью восстановлен. Эта разница в поведении животных, повидимому, может быть отнесена за счет индивидуальных свойств их нервной системы.

На 2-й опытный день последствие угасательного торможения исчезло и обе крысы совершали правильно побежки как по лабиринту I, так и по лабиринту II.

Удлинение латентного периода здесь замечается лишь в отдельных перебежках, причем большей частью в начале опыта. В остальном поведение крыс ничем не отличается от обычно свойственного им типа реакций, обусловленного их видовыми и индивидуальными особенностями в организации и деятельности нервной системы.

№ лабиринта	Порядковый № сочетания	Время		Латентный период в секундах	Время перебежки в секундах	П у т ь	Подкрепление	Примечание
		часы	минуты					
Последствие угасательного торможения								
I	1	6	56	480	8	A-1-A-1-A-1- -A-3-B	+	Из клетки не выходит 8 минут. Три раза насильно впущенная, возвращается обратно в клетку А
I	2	7	06	23	30	A-2-3-B	+	Долго не выходит из клетки. По лабиринту передвигается медленно с большими остановками в пути
I	3	7	08	25	20	A-2-3-B	+	То же
I	4	7	10	4	10	A-2-	+	Из тупика 2 выскочила через стенки лабиринта и убегает. Поймана и посажена в клетку; забегание в тупик 2, а отсюда по направлению к выходу. Все побежки правильные, темп движений равномерно ускорен
I	5	7	12	3	5	A-2-3-B	+	
I	6	7	14	2	5	A-2-3-B	+	
I	7	7	16	1	9	A-2-3-B	+	
I	8	7	18	1	3	A-3-B	+	
I	9	7	20	2	3	A-3-B	+	
I	10	7	22	15	4	A-3-B	+	
I	11	7	24	1	3	A-3-B	+	
I	12	7	26	1	4	A-3-B	+	

Результаты настоящей работы расширяют наше понимание физиологической природы ошибок и отчетливо подтверждают ранее установленные нами факты, что те агенты, которые вызывают изменения деятельности коры больших полушарий головного мозга в сторону преобладания раздражительного или тормозного процесса, способствуют возникновению ошибочных движений; и что в возникновении той или иной ошибки наблюдается определенная закономерность, определенная зависимость от наличного состояния корковой деятельности и предшествующего индивидуального опыта животного к моменту экстренного экспериментального вмешательства, вызывающего нарушение высшей нервной деятельности.

Настоящая работа представляет собой начало группы исследований, проведенных в нашей лаборатории над представителями животных, стоящих на различной высоте филогенетического развития. Полученные сравнительные результаты, где совершенно отчетливо выступают различия в характере и скорости развития угасательного торможения и различной интенсивности фона тормозного последствия у разных животных, заставляют думать, что отмеченная нами разница, указывающая на различную степень лабильности корковых процессов, не носит случайного характера, а находится в непосредственной связи с особенностями анатомо-морфологического и функционального развития нервной системы этих животных, стоящих на различных ступенях эволюции животного мира.

Полученные нами результаты экспериментов по методике двух лабиринтов на различных представителях позвоночных животных служат прямым продолжением и подтверждением основных выводов наших работ по сравнительному анализу функций торможения у антропоморфных и собакообразных обезьян как высших представителей животного мира. Во всех этих работах с одинаковой очевидностью выступает тот факт, что нервная лабильность, скорость иррадиации и концентрации корковых процессов как показатель совершенства высшей нервной деятельности подчинена общим закономерностям единого процесса эволюции функций, нервной системы, обуславливающего скачкообразную изменчивость физиологических форм поведения животных наряду с постепенностью и непрерывностью общего процесса развития функций нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долин А., Сравнительный анализ функций торможения у обезьян. Сообщение I и II, Арх. биол. наук, XXXVII, в. I; XLIV, в. I.—2. Долин А., Совместно с коллективом бригады ИВНД, «Материалы по изучению высшей нервной деятельности обезьян», Труды V съезда физиологов.—3. Долин А. и Конорский Ю., Анализ функций головного мозга в процессе ошибочных перебежек крыс в лабиринте, Физиол. журн., XXII, в. 2.—4. Долин А. и Яковлева В., Проба анализа физиологических закономерностей побегов собаки в лабиринте, Физиол. журн., XXIV, в. 3.—5. Долин А., Дальнейший физиологический анализ природы ошибок по методике двух и множества лабиринтов, Физиол. журн., XXIV, в. 4.—6. Долин А., Синтетический рефлекс и физиологическое соотношение его компонентов, Тр. лаборатор. акад. Павлова (печатается).

STUDIES ON EXTINGTIVE INHIBITION AND ITS AFTER-EFFECT BY MEANS OF THE «TWO MAZES» METHOD

A. O. Dolin and V. P. Blagoveshenskaya

From the Section of Comparative Physiology of Higher Nervous Activity (Head: A. O. Dolin), Institute for Brain Research (Dir.: Prof. V. P. Osipov)

The present work is the first of a series of investigations performed in this laboratory on animal species representative of different levels of phylogenetic development. The results give clear evidence of variations in the character and velocity of the development of extinctive inhibition and in intensity of the background of inhibitory after-effect as observed in different animals. These comparative data justify the conclusion that the above differences indicating a varied degree of lability of the cortical processes, are not due to casual circumstances, but directly related to peculiarities of the structural and functional development of the nervous system in the animal's species representative of different evolutionary levels of the animal kingdom.

The experimental results obtained on different vertebrates by means of the «two mazes» method serve as a direct sequel and corroboration of the principal conclusions from our comparative studies on the function of inhibition in the higher representatives of the animal range—the Antropoids and Cynomorpha. From all of our studies it is clearly evident that nervous lability—the rate of irradiation and concentration of cortical processes—as an index of perfection of the animal's higher nervous activity is subject to the general laws governing the unique process of functional evolution of the nervous system and determining the jump-like alterations of physiological type of behaviour along with the gradual and uninterrupted general trend of the evolution of nervous functions.

О СИНЕРГЕТИЧЕСКОМ ВЛИЯНИИ АДРЕНАЛИНА И ПИТУИТРИНА НА СЕКРЕЦИЮ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА

С. М. Дионесов

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

Поступила в редакцию 27.IX. 1937 г.

Вопросу о влиянии адреналина и препаратов задней доли мозгового придатка на секреторную деятельность желудка мы посвятили ряд исследований (1—5), в которых нам удалось показать, что и адреналин, и гипофизарные препараты (Pituitrin, Pitressin) оказывают тормозящее влияние на секрецию.

В связи с тем, что при воздействии некоторых факторов на организм может иметь место одновременное усиление секреции адреналина и гипофизарных препаратов, приобретает особенный интерес исследование влияния питуитрина и адреналина (при совместном их введении) на секрецию желудочного сока; наблюдающиеся при этом эффекты могут явиться, таким образом, результатом (в известной степени) синергетического действия этих веществ.

Одним из подобных воздействий является болевое раздражение животного (resp. раздражение афферентных нервов), ведущее, в частности, к торможению желудочной секреции [Нечаев (6), Mantell (7), Cannon (8), Абуладзе (9), Серебrenников (10, 11), Бресткин (12), Дионесов (13), Зельманова (14)].

Так как, с одной стороны, при раздражении афферентных нервов, как это показано рядом исследователей [Cannon и Hoskins (15), Elliot (16), Савич и Тонких (17) и др.], происходит усиление секреции адреналина, который и может повести к уменьшению желудочной секреции, а с другой стороны, рядом работ из школы акад. Л. А. Орбели установлено наличие при болевом раздражении эффектов, свидетельствующих об участии в них питуитринного механизма (18, 19), исследование вопроса о синергетическом действии адреналина и питуитрина на желудочную секрецию является вполне своевременным.

Наше исследование было проведено на 3 собаках с изолированными желудочками по Heidenhain (Черный и Вьюн) и Heidenhain-Павлову (Старт). Опыты ставились по утрам. В качестве возбудителя секреции применялись: у Черного и Вьюна — либиховский экстракт (10,0 в 150,0 воды), а у Старта — черный хлеб (100,0) с водой (25,0). Либиховский экстракт вводился зондом в желудок в слегка подогретом виде; хлеб скармливался мелкими кусочками в течение 2 минут. Мы отмечали латентный период и количество сока (каждые 15 минут). Наблюдение велось в течение 2—3 часов после пищевого раздражения, даче которого предшествовал «контрольный период».

Адреналин и питуитрин (Укр. центр. инст. эндокринол. и органотер.) вводился одновременно в физиологическом растворе NaCl под кожу спины до пищевого раздражения.

Мы провели исследование, пользуясь пороговыми дозами вводимых препаратов¹. В табл. 1 и 2 приведены данные по установлению этих доз. Ввиду того, что уровень секреции контрольных опытов в

¹ В некоторых опытах мы применяли дозы препаратов меньше пороговых, не оказывающие вовсе тормозящего влияния на секреторную деятельность желудка.

Таблица 1. Влияние малых доз адреналина на секрецию желудочного сока

Дата опыта	Какой опыт (контрольный или с адреналином)	Доза адреналина в мг	За сколько минут до кормления (или введения) введен адреналин	Латентный период в минутах	Количество желудочного сока в см ³							Кличка собаки
					первые 30 минут	вторые 30 минут	1-й час	2-й час	первые 2 часа	3-й час	первые 3 часа	
11.I.1935 г.	Контр.	—	—	7	1,9	0,8	2,7	1,9	4,6	0,9	5,5	Старт
15.I. . . .	Адр.	1	66	58	0	0,1	0,1	0,4	0,5	0,5	1,0	
19.II. . . .	Контр.	—	—	10	1,6	1,2	2,8	1,6	4,4	0,7	5,1	
20.II. . . .	Адр.	0,2	19	13	1,4	0,7	2,1	1,2	3,3	0,3	3,6	
21.II. . . .	Контр.	—	—	10	1,5	1,1	2,6	1,3	3,9	0,8	4,7	
22.II. . . .	Адр.	0,2	75	14	1,3	1,1	2,4	1,2	3,6	0,6	4,2	
13.IV. . . .	Контр.	—	—	10	1,7	1,2	2,9	1,7	4,6	0,7	5,3	
14.IV. . . .	Адр.	0,2	40	10	1,5	1,2	2,7	1,0	3,7	0,3	4,0	
16.IV. . . .	Контр.	—	—	9,5	1,2	1,7	2,9	1,8	4,7	0,7	5,4	
14.VIII.1936 г.	»	—	—	7	1,8	1,2	3,0	1,4	4,4	—	—	
16.VIII. . . .	Адр.	0,16	30	13	1,4	1,1	2,5	0,6	3,1	—	—	
20.VIII. . . .	Контр.	—	—	9	1,1	1,5	2,6	1,4	4,0	—	—	
28.VIII. . . .	»	—	—	11	1,2	1,9	3,1	1,8	4,9	—	—	
29.VIII. . . .	Адр.	0,125	32	10	1,1	2,1	3,2	1,8	5,0	—	—	Черный
31.VIII. . . .	Контр.	—	—	8,5	1,4	1,9	3,3	2,1	5,4	—	—	
5.X.	Адр.	0,085	29	10,5	1,6	2,0	3,6	2,0	5,6	—	—	
7.X.	Контр.	—	—	9,5	1,5	1,8	3,3	2,0	5,3	—	—	
1.IV.1935 г.	»	—	—	14	3,8	2,2	6,0	0,6	6,6	—	—	
2.IV.	Адр.	0,5	64	25	0,1	0,3	0,4	0,7	1,1	—	—	
13.VIII.1936 г.	Контр.	—	—	15	0,8	1,1	1,9	0,8	2,7	—	—	
15.VIII. . . .	Адр.	0,05	32	16	0,5	1,2	1,7	0,6	2,3	—	—	
17.VIII. . . .	Контр.	—	—	11	0,8	0,9	1,7	1,3	3,0	—	—	
19.VIII. . . .	Адр.	0,033	28	16	0,9	1,1	2,0	0,7	2,7	—	—	
21.VIII. . . .	Контр.	—	—	19	0,5	1,2	1,7	0,9	2,6	—	—	
27.VIII. . . .	»	—	—	14	0,6	1,0	1,6	1,2	2,8	—	—	
29.VIII. . . .	Адр.	0,125	37	10	0,9	0,7	1,6	1,0	2,6	—	—	Вън
25.III.1935 г.	Контр.	—	—	14,5	3,0	1,8	4,8	0,3	5,1	—	—	
27.III.	»	—	—	18	2,2	2,7	4,9	0,6	5,5	—	—	
28.III.	Адр.	1	78	25	0,6	2,9	3,5	0,9	4,4	—	—	
5.IV.	»	0,2	70	25	0,2	3,2	3,4	1,3	4,7	0,2	4,9	
7.IV.	Контр.	—	—	16	2,3	1,3	3,6	0,8	4,4	—	—	
25.VII.1936 г.	»	—	—	15	0,7	1,6	2,3	1,3	3,6	—	—	
27.VII.	»	—	—	15	0,7	2,0	2,7	1,3	4,0	—	—	
29.VII.	Адр.	0,2	39	14	1,0	1,5	2,5	0,9	3,4	—	—	

Таблица 2. Влияние малых доз питуитрина на желудочную секрецию

Дата опыта	Какой опыт (контрольный или с питуитрином)	Доза питуитрина в МЕ	За сколько минут до кормления (или введения) введен питуитрин	Латентный период в минутах	Количество желудочного сока в см ³					Кличка собаки
					первые 30 минут	вторые 30 минут	1-й час	2-й час	первые 2 часа	
31.VII.1936 г.	Контр.	—	—	7,5	1,4	1,6	3,0	2,0	5,0	Старт
2.VIII . .	Пит.	1,5	21	10,5	0,4	0,6	1,0	1,0	2,0	
4.VIII . .	Контр.	—	—	7	1,2	1,7	2,9	2,3	5,2	
10.VIII . . .	Пит.	0,8	23	12	1,0	1,4	2,4	1,6	4,0	
14.VIII . . .	Контр.	—	—	7	1,8	1,2	3,0	1,4	4,4	
31.VIII . . .	»	—	—	8,5	1,4	1,9	3,3	2,1	5,4	
1.IX . . .	Пит.	1,0	29	12	1,0	1,4	2,4	1,6	4,0	
2.IX . . .	Контр.	—	—	10	1,5	1,8	3,3	2,2	5,5	
3.IX . . .	Пит.	0,6	31	9,5	1,7	1,6	3,3	2,0	5,3	
27.VII . . .	Контр.	—	—	11	1,2	0,9	2,1	0,9	3,0	Черный
1.VIII . . .	Пит.	1,5	28	22	0,3	0,7	1,0	0,7	1,7	
3.VIII . . .	Контр.	—	—	10	1,0	1,1	2,1	0,7	2,8	
9.VIII . . .	»	—	—	19	0,5	1,4	1,9	0,6	2,5	
11.VII . . .	Пит.	0,6	28	14	1,0	1,3	2,3	0,7	3,0	
13.VIII . . .	Контр.	—	—	15	0,8	1,1	1,9	0,8	2,7	
27.VIII . . .	»	—	—	14	0,6	1,0	1,6	1,2	2,8	
1.IX . . .	Пит.	1,0	30	11	0,6	0,7	1,3	0,7	2,0	
3.IX . . .	Контр.	—	—	18	0,8	0,8	1,6	0,8	2,4	
3.VIII . . .	»	—	—	12,5	1,3	1,3	2,6	1,4	4,0	Вьюн
11.VIII . . .	Пит.	1,6	26	16	0,5	0,9	1,4	0,6	2,0	
13.VIII . . .	Контр.	—	—	15	1,0	1,5	2,5	0,7	3,2	
15.VIII . . .	Пит.	1	24	14	0,7	1,2	1,9	0,8	2,7	
20.IX . . .	Контр.	—	—	15	0,7	1,7	2,4	0,7	3,1	
22.IX . . .	Пит.	0,6	30	17	1,0	1,2	2,2	0,7	2,9	
27.IX . . .	Контр.	—	—	18	1,0	1,2	2,2	0,7	2,9	

разные периоды работы колебался, мы во всех случаях приводим контрольные опыты.

Данные, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о том, что пороговыми в отношении желудочной секреции дозами адреналина, вызывающими едва заметное торможение секреции, являлись для Старта — 0,125 мг (раствор 1 : 3 000), для Черного — 0,033 мг (раствор 1 : 30 000) и для Вьюна — 0,2 мг (раствор 1 : 5 000).

Что же касается питуитрина, то его пороговыми в отношении желудочной секреции дозами являлись (табл. 2) для всех 3 собак 0,6 МЕ¹. Установив пороговые дозы обоих изучаемых препаратов, мы поставили ряд опытов с одновременным введением обоих препаратов животному. Часть опытов приведена в табл. 3.

Из приведенных данных видно, что при совместном введении обоих препаратов в дозах, порознь или вовсе не вызывающих торможения желудочной секреции или вызывающих едва заметное торможение ее, получается вполне отчетливый тормозный эффект, сказывающийся как в удлинении латентного периода, так и в уменьшении количества сока.

Когда мы получили указанный эффект, перед нами встал вопрос о его механизме.

Так как торможение желудочной секреции одним из компонентов (питуитрином) мы объясняем сосудосуживающим действием его, мы обратились к литературным указаниям относительно синергетического влияния питуитрина и адреналина на сосудистые эффекты.

В этом отношении большой интерес представляет работа Кепинова (21). Кепинов исследовал влияние совместного введения гипофизарного (Н) экстракта и адреналина на кровяное давление животных и на сосудистые препараты Loewen-Trendelenburg и нашел, что «недейтельные растворы адреналина, далеко отстоящие по своему разведению от деятельных, в рингере становятся деятельными при одновременном введении «недейтельного» раствора Н-экстракта».

Кепинов пришел к заключению, что активно действующим компонентом при совместном действии адреналина и питуитрина является первый, последний же влияет сенсibiliзирующе.

Более сильно и длительное повышение кровяного давления у кролика при введении адреналина после питуитрина, в то время как оба компонента порознь действовали нерезко, наблюдал также Niculescu (22). Выводы Кепинова встретили возражения со стороны Helene Börner (23), отметившей более сильное повышение кровяного давления у кроликов от адреналина в случае, когда инъекции адреналина предшествовало введение гипофизарных препаратов, но отнесшей это за счет токсического влияния гипофизарных препаратов на сердце кролика и уменьшения минутного объема его, что вело к повышению концентрации адреналина в каждом данном отрезке кровеносного сосуда.

Airila (24) наблюдал синергетическое действие адреналина и питуитрина на кровяное давление кролика и заключил о суммировании эффектов.

Rischbieter (25) на изолированном кроличьем ухе отметил большее сужение сосудов при одновременном пропускании растворов адреналина и питуитрина, чем при перфузии уха растворами каждого вещества в отдельности. Rischbieter применял растворы, обладавшие значительным сосудосуживающим действием, и полученные им данные говорят о суммировании эффектов.

Саргин (26), работавший также на сосудах изолированного кроличьего уха, но применявший допороговые концентрации растворов адреналина и питуитрина, снова подтвердил выводы Кепинова.

Из приведенного обзора мы видим, что можно предполагать двойкий механизм синергетического действия адреналина и питуитрина: или суммирование эффектов, или то, что в фармакологической литературе обозначается как «потенцирование» [см., например, у Кондратьевой (27)] и что Кепинов считал сенсibiliзацией.

¹ 1 МЕ соответствует действию 0,5 мг сухого порошка Voegtlin [Knaffl-Lenz (20)].

Таблица 3. Влияние пороговых (и допороговых) доз адреналина и питуитрина на желудочную секрецию

Дата опыта	Какой опыт (контроль или с адреналином + питуитрин)	Доза адреналина (А) в мг	Доза питуитрина (Р) в МЕ	За сколько минут до кормления (или введения) введен адреналин + питуитрин	Латентный период в минутах	Количество желу очного сока в см ³					Кличка собаки
						первые 30 минут	вторые 30 минут	1-й час	2-й час	первые 2 часа	
14.VIII.1936 г.	Контр.	—	—	—	7	1,8	1,2	3,0	1,4	4,4	Старт
20.VIII	»	—	—	—	9	1,1	1,5	2,6	1,4	4,0	
22.VIII	»	—	—	—	9	1,3	1,7	3,0	1,2	4,2	
25.VIII	А+Р	0,125	0,6	35	14	0,8	1,1	1,9	0,9	2,8	
5.IX	Контр.	—	—	—	8	1,5	1,8	3,3	1,5	4,8	
8.IX	»	—	—	—	9	1,5	2,2	3,7	2,5	6,2	Черный
9.IX	»	—	—	—	10	1,6	1,8	3,4	2,0	5,4	
10.IX	А+Р	0,125	0,6	32	10	1,2	1,6	2,8	1,6	4,4	
11.IX	Контр.	—	—	—	10	1,4	2,0	3,4	2,1	5,5	
13.IX	А+Р	0,1	0,8	27	10	1,0	1,2	2,2	1,3	3,5	
14.IX	Контр.	—	—	—	10	2,0	1,4	3,4	1,5	4,9	
29.IX	»	—	—	—	10	1,5	1,8	3,3	2,0	5,3	
1.X	А+Р	0,085	0,6	29	25	0,5	0,9	1,4	1,7	3,1	
2.X	Контр.	—	—	—	10	1,9	1,3	3,2	1,7	4,9	
17.VIII	»	—	—	—	11	0,8	0,9	1,7	1,3	3,0	
21.VIII	»	—	—	—	19	0,5	1,2	1,7	0,9	2,6	Вьюн
23.VIII	А+Р	0,033	0,8	36	25	0,3	0,6	0,9	0,5	1,4	
25.VIII	А+Р	0,025	0,8	41	18	0,7	0,7	1,4	0,7	2,1	
27.VIII	Контр.	—	—	—	14	0,6	1,0	1,6	1,2	2,8	
3.IX	»	—	—	—	18	0,8	0,8	1,6	0,8	2,4	
5.IX	А+Р	0,025	0,6	33	21	0,3	0,3	0,6	0,5	1,1	
10.IX	А+Р	0,02	0,6	41	21	0,4	0,7	1,1	0,9	2,0	
13.IX	А+Р	0,016	0,6	32	15,5	0,5	1,0	1,5	0,6	2,1	
15.IX	Контр.	—	—	—	20	0,7	0,7	1,4	0,8	2,2	
19.IX	А+Р	0,02	0,8	36	14	0,6	0,6	1,2	0,4	1,6	
21.IX	Контр.	—	—	—	14	1,0	0,9	1,9	0,8	2,7	
28.VIII	»	—	—	—	19	1,0	1,2	2,2	1,0	3,2	Вьюн
31.VIII	»	—	—	—	10	1,2	1,2	2,4	0,7	3,1	
2.IX	»	—	—	—	19	1,0	1,2	2,2	0,8	3,0	
4.IX	А+Р	0,02	0,6	31	11	0,7	0,6	1,3	0,5	1,8	
9.IX	Контр.	—	—	—	17	1,1	1,1	2,2	0,8	3,0	
11.IX	А+Р	0,125	0,6	33	27	0,2	0,9	1,1	0,6	1,7	
14.IX	Контр.	—	—	—	17	1,0	2,0	3,0	0,9	3,9	Вьюн
30.IX	»	—	—	—	14	1,0	1,7	2,7	1,3	4,0	

Таблица 4

Дата опыта	Какой опыт (контрольный или с инъек- ций веще- ства)	Доза эрготамина (Е) в мг	Доза питуитрина (Р) в МЕ	Доза алдренилина (А) в мг	За сколько минут до кормления введен			Латентный период (в ми- нутах)	Количество желудочного сока в см³					
					Е	Р	А		1-й час					
									первые 30 ми- нут	вторые 30 ми- нут	весь час	2-й час	3-й час	3 часа
5.III.1937 г.	Контр.	—	—	—	—	—	8	2,0	1,8	3,8	2,3	6,1	7,1	
7.III	»	—	—	—	—	—	7,5	1,9	1,8	3,7	2,3	6,0	7,0	
8.III	Р+А	—	1,3	0,3	—	32	13	0,7	1,1	4,1	1,3	3,1	3,9	
10.III	Контр.	—	—	—	—	32	6	2,3	1,8	1,8	2,1	6,2	7,2	
11.III	Е+Р+А	0,15	1,3	0,3	65	31	10,5	0,9	0,7	1,6	1,6	3,2	4,2	
13.III	Р+А	—	1,3	0,3	—	32	9	1,1	0,9	2,0	0,7	2,7	3,1	
15.III	Е+Р+А	0,15	1,3	0,3	66	34	11	1,0	1,3	2,3	1,2	3,5	4,1	
19.III	Р+А	—	1,3	0,3	—	31	10	0,8	1,1	1,9	1,3	3,2	4,1	
21.III	Е+Р+А	0,15	1,3	0,3	63	31	19	0,5	0,6	1,1	0,9	2,0	3,3	
14.IV	Контр.	—	—	0,125	—	—	11	1,7	1,7	3,4	1,5	4,9	5,6	
16.IV	А	—	—	—	—	25	10	1,5	1,3	2,8	2,1	4,9	5,6	
19.IV	Р	—	—	—	—	—	15	0,4	0,7	1,1	1,0	2,1	2,6	
21.IV	Е+Р	0,15	2,0	—	53	27	11	1,1	1,3	2,4	1,1	3,5	4,6	
23.IV	Е+Р+А	0,15	2,0	0,1	50	25	15	0,3	0,5	0,8	0,9	1,7	—	
25.IV	Контр.	—	—	—	—	—	8	1,6	1,6	3,2	1,4	4,6	—	
26.IV	А	—	—	0,1	—	30	9	1,4	1,8	3,2	1,5	4,7	—	
28.IV	Е+Р+А	0,15	2,0	0,08	51	25	13	1,2	0,7	1,9	0,2	2,1	—	
4.V	Контр.	0,15	2,0	0,06	61	33	7,5	1,8	1,6	3,4	1,5	4,9	—	
7.V	Е+Р+А	—	—	0,08	—	—	11,5	0,9	1,1	2,0	0,9	2,9	—	
17.V	А	—	—	—	—	—	7,5	1,4	2,0	3,4	1,4	4,8	—	
19.V	Контр.	—	—	—	—	—	9,5	1,6	1,6	3,2	1,4	4,6	—	
20.V	Е+Р+А	0,15	2,0	0,05	59	29	13	0,5	1,0	1,5	1,4	2,9	—	
21.V	Е+Р	0,15	2,0	—	62	31	14	1,0	1,8	2,8	1,8	4,6	—	
26.V	Р	—	2,0	—	28	—	14	0,9	1,0	1,9	1,3	3,2	—	
28.V	Е+Р+А	0,15	2,0	0,04	60	30	11,5	0,7	1,3	2,0	1,3	3,3	—	

Просматривая данные, приведенные в табл. 1—3, мы видим, что тормозное действие обоих компонентов при одновременном их введении оказывается несколько более сильным, чем этого можно было бы ожидать, если бы речь шла о простом суммировании эффектов.

В целях дальнейшего анализа была поставлена серия опытов с применением эрготамина.

В предыдущей нашей работе (5) было отмечено, что тормозное действие питуитрина резко уменьшается (или вовсе исчезает) при предшествовавшем введении эрготамина, в то время как тормозное влияние адреналина остается без изменения.

Новая серия опытов состояла в том, что Старту после инъекции эрготамина вводились одновременно адреналин и питуитрин. При этом оказалось, что тормозное действие смеси сохраняется в полной мере даже в том случае, если доза адреналина очень мала и значительно меньше пороговой (табл. 4).

Эти опыты свидетельствуют о том, что незначительное прибавление адреналина к питуитрину резко меняет характер тормозного влияния последнего, и дают возможность предположить, что мы имеем здесь дело не с простым суммированием тормозных эффектов, а с явлением, подобным сенсibilизации.

Выше мы уже указывали, что наблюдающееся при болевом раздражении (resp. раздражении афферентных нервов) торможение желудочной секреции может быть (в некоторой степени) результатом синергетического воздействия адреналина и питуитрина.

Таблица 5. Влияние болевого раздражения кожи на секрецию желудочного сока

Дата опыта	Какой опыт (контрольный или «боловой»)	Сила и длительность раздражения	За сколько минут до введения либиховского экстр. нанесено болевое раздражение	Латентный период	Количество желу. очного сока в см ³			Примечание
					1-й час	2-й час	2 часа	
7.XII.1933 г.	Контр.	—	—	16	3,4	2,3	5,7	За 30 минут до болевого раздражения введено под кожу 0,025 мг адреналина
8.XII.	Бол.	2 v; PK=0; 30 секунд	13	29	2,3	1,1	3,4	
9.XII.	Контр.	—	—	24	2,7	0,7	3,4	
11.XII.	»	—	—	15	5,1	0,7	5,8	
13.XII.	»	—	—	14,5	4,9	0,8	5,7	
14.XII.	Бол.	2 v; PK=0; 30 секунд	11	17	3,3	0,4	3,7	
15.XII.	Контр.	—	—	14	4,5	0,4	4,9	
3.III.1934 г.	»	—	—	15,5	6,2	1,1	7,3	
4.III.	Бол.	4,3 v; PK=0; 3 ми. уты	126	15	4,9	0,4	5,3	
5.III.	Контр.	—	—	13,5	5,9	1,0	6,9	
7.III.	»	—	—	16	7,0	0,6	7,6	
8.III.	»	—	—	18,5	6,9	0,7	7,6	
25.IV.	»	—	—	14,5	7,4	0,5	7,9	
26.IV.	»	—	—	15	7,9	0,6	8,5	
27.IV.	Бол.	4,2 v; PK=0; 5 минут	45	13	3,1	1,0	4,1	
28.IV.	Контр.	—	—	14	8,6	1,1	9,7	

На собаке с денервированными путем двусторонней спланхнотомии надпочечниками мы наблюдали (13) при болевом раздражении

кожи торможение желудочной секреции, продолжавшееся иногда, постепенно ослабевая, в течение нескольких дней. В этом случае, когда рефлекторная гиперадrenalинемия была исключена, мы считали возможным приписать значительную роль в торможении секреции питуитрину.

При подкожном введении этой же собаке нижепороговой дозы адреналина (0,025 мг) и болевом раздражении кожи тормозный эффект оказался более отчетливым, но наблюдался только в одном опыте; на следующий день не только не было торможения секреции, но наблюдалось некоторое увеличение ее, что обычно имело место на следующий день после введения больших и средних доз адреналина (4).

Таким образом, при одновременном воздействии адреналина и питуитрина (болевое раздражение) наблюдается более отчетливое торможение секреции с последующим восстановлением и даже превышением первоначального ее уровня (табл. 5).

Адреналин, следовательно, как бы ускоряет восстановление железистого аппарата на уровне, обеспечивающем его нормальное функционирование. Не исключена возможность следующей трактовки этого явления: адреналин как симпатикомиметический агент воспроизводит отсутствующее в нашем случае адаптирующее влияние симпатической нервной системы (в том значении, которое придает понятие «адаптация» школа акад. Л. А. Орбели).

Резюмируя факты, приведенные в нашем исследовании, и сопоставляя их с нашими прежними данными, мы отмечаем, что питуитрин и адреналин являются в отношении желудочной секреции синергистами: при подкожном введении их животному наблюдается торможение сокоотделения; это торможение при одновременном введении обоих препаратов оказывается более интенсивным, причем общий тормозный эффект является, повидимому, не просто результатом суммирования эффектов каждого из указанных препаратов в отдельности, а заставляет предположить наличие явлений «потенцирования». Это синергетическое действие обоих препаратов осуществляется, как нам кажется, с помощью различных механизмов: гипофизарные препараты тормозят секрецию, повидимому, косвенно, благодаря вазоконстрикции и уменьшению, вследствие этого, кровоснабжения железистого аппарата. Это торможение «снимается» эрготамином (5). Адреналинное же торможение секреции является, повидимому, первичным и эрготамином не снимается. Дальнейшие исследования должны выяснить природу и механизм этого влияния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дионесов С. М., Русск. физиол. журн., 14, № 1, 26, 1931.—2. Дионесов С. М., Дисс., 1934 (рукопись).—3. Дионесов С. М., Физиол. журн. СССР, 20, № 3, 405, 1936.—4. Дионесов С. М., Физиол. журн. СССР, 20, № 4, 636, 1936.—5. Дионесов С. М., Физиол. журн. СССР, XXIV, 3, 1938.—6. Нечаев А., Дисс. (ВМА), 1882.—7. Mantelli, Wien. klin. Wschr., Nr. 13, 451, 1911.—8. Саппон В. В., Физиология эмоций. Телесн. изменения при боли, голоде, страхе и ярости (русс. перевод), изд. «Прибой», 1927.—9. Абуладзе К. С., Русск. физиол. журн., 7, 281, 1924.—10. Серебренников С. С., Физиол. журн. СССР, 15, № 4, 301, 1932.—11. Серебренников С. С., Дисс., 1937 (рукопись).—12. Бресткин М. П., Физиол. журн. СССР, 20, № 5, 790, 1936.—13. Дионесов С. М., Физиол. журн. СССР, 20, № 5, 792, 1936.—14. Зельманова Э. З., Сб. «К нейрогумор. регул. секреции желудка» (ВИЭМ), стр. 221, 1936.—15. Саппон В. В. а. Hoskins R. G., Am. J. Physiol., 29, No. 2, 274, 1911—1912.—16. Elliot T. R., J. Physiol., 44, No. 5—6, 374, 1912.—17. Савич В. В. и Тонких А. В., Русск. физиол. журн., 9, № 2, 315, 1926.—18. Орбели Л. А., Лекции по физиол. нервн. сист. (Лекция 14-я), Биомедгиз, 1935.—19. Орбели Л. А., Проблема боли. Доклад на 1-м совещ. биогруппы Ак. наук СССР по физиологич. проблемам, 1937.—20. Knafl-Lenz E., Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol., 135, 259, 1928.—21. Келинов Л., О сопряженном

действии экстракта придатка мозга и адреналина, Москва, 1912; Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol., 67, 247, 1912.—22. Niculescu P., Z. exp. Pathol. u. Therap., 15, 1, 1914.—23. Börner H., Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol., 79, 218, 1916.—24. Airila Y., Skandin. Arch. Physiol., 31, 381, 1914.—25. Rischbieter W., Z. ges. exp. Mediz., 1, R. 3/4, 335, 1913.—26. Sargin K., Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol., 112, 1, 1926.—27. Кондратьева О. М., Дисс. (BMA), 1916.

ÜBER DEN SYNERGISTISCHEN EINFLUSS VON ADRENALIN UND PITUITRIN AUF DIE MAGENSAFTSSEKRETION

S. M. Dionessov

Aus dem physiologischen Laboratorium (Vorst.:
Akademiker L. A. Orbeli) d. Militär-Medizinischen
S. M. Kirow-Akademie, Leningrad

In vorliegender Arbeit wurde der Einfluss gleichzeitiger Verabfolgung von Adrenalin und Pituitrin auf die Magensaftssekretion untersucht. Zu den Versuchen dienten 3 Hunde mit isoliertem Magen nach Heidenhain («Wjun», «Tscherny») oder Heidenhain-Pawlov («Start»). Als Sekretionsreize wurden angewendet — bei «Wjun» und «Tscherny» — Liebig-Extrakt (10 g in 150 ccm Wasser), bei «Start» — Schwarzbrot (100 g). Die Sekretion wurde in Perioden von je 15 Minuten gemessen. Es wurden insgesamt 131 Versuche ausgeführt, darunter 67 Kontrollversuche. Tab. 1 u. 2 enthalten die Ergebnisse der Untersuchungen über den Einfluss von jedem Präparat für sich auf die Sekretion, Tab. 3 — die der Versuche mit gleichzeitiger Verabfolgung beider.

Die experimentellen Befunde zeigen, dass beide Präparate (Adrenalin und Pituitrin) bei gleichzeitiger Verabfolgung synergetisch wirken und eine weit stärkere Sekretionshemmung herbeiführen als jedes von ihnen für sich.

In einer Versuchsserie mit Anwendung von Ergotamin (Ergotamin-tartrat der Firma Sandoz) konnte gezeigt werden, dass die Hemmungswirkung der Mischung von Adrenalin + Pituitrin nach vorangehender Ergotamininjektion in vollen Masse erhalten bleibt, obgleich Ergotamin die hemmende Wirkung von Pituitrin allein weitgehend oder vollständig aufzuheben vermag. Durch Zusatz einer kleinen Menge von Adrenalin wird die Hemmungswirkung des Pituitrins wesentlich verändert — der hemmende Einfluss dieser Mischung wird durch Ergotamin nicht aufgehoben.

Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse und unserer früheren Befunde stellen wir zusammenfassend fest, dass Adrenalin und Pituitrin sich in bezug auf die Magensaftssekretion wie Synergisten verhalten. Subkutan verabfolgt, bewirken sie beim Versuchstier eine Hemmung der Magensaftssekretion. Bei gemeinsamer Einwirkung beider Präparate kommt eine verstärkte Hemmung zustande, indem der gemeinsame Hemmungseffekt allem Anschein nach nicht das Ergebnis einer einfachen Summierung der Einzelwirkungen beider Präparate darstellt, sondern vielmehr auf das Vorliegen eines «Potenzierungseffekts» hinweist.

Wir sind der Meinung, dass die synergetische Wirkung beider Präparate verschiedene Mechanismen ins Spiel bringt: die Hypophysenpräparate scheinen die Sekretion indirekt zu hemmen, indem sie eine Vasokonstriktion und demzufolge eine Verminderung der Blutversorgung des Drüsenapparats auslösen. Diese Hemmung wird durch Ergotamin aufgehoben. Die Sekretionshemmung durch Adrenalin ist hingegen anscheinend primärer Art und wird durch Ergotamin nicht aufgehoben. Die Klarstellung der Natur und des Mechanismus dieser Hemmung muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, ОБРАЗУЮЩИХСЯ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А. А. Маркосян

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

Поступила в редакцию 21.XI.1937 г.

Работы Haberlandt (1), Steinach и Kuhn (2), Kroll (3), Разенкова (4), Бабского (5), Быкова (6) и других авторов дали доказательство образования физиологически активных веществ в центральной нервной системе при ее раздражении.

Исследование Бабского и Маркосяна (7) показало, что физиологически активные вещества, образующиеся при раздражении головного мозга, вызывают укорочение хронаксии моторной зоны мозговой коры. Это было доказано в нескольких сериях опытов, в которых при перекрестном кровообращении производилось раздражение головного мозга у одного животного и определение хронаксии моторной зоны мозговой коры у второго животного. При данной методике опытов вещества, которые образуются в организме одного животного, гуморальным путем могут оказывать влияние на возбудимость мозга второго животного.

Для выяснения места образования физиологически активных веществ, поступающих в кровь при раздражении мозга, мы производили в вышеуказанной работе эксперименты с перерезкой спинного мозга и двусторонней ваготомией у собаки, головной мозг которой раздражался. Были поставлены также опыты с изолированной по методике Neumanns головой, в которых голова собаки, получавшая раздражение, была полностью отделена от туловища и включена в круг кровообращения второго животного, у которого производилось определение хронаксии. Во всех этих опытах получался один и тот же результат: хронаксия двигательной зоны мозговой коры укорачивалась. Из этих опытов мы сделали предварительное заключение, что при раздражении головного мозга в нем самом происходит образование физиологически активных веществ. Это заключение подкрепляется результатами, обнаруженными при исследовании влияния на хронаксию мозговой коры инъекции спинномозговой жидкости собаки, нормальной или получившей сильное раздражение мозга, а также опытами с определением действия на хронаксию моторной зоны экстрактов раздраженного и нераздраженного мозга. По нашему мнению, функциональное значение этих активных веществ заключается в повышении возбудимости двигательной зоны головного мозга, осуществляемом гуморальным путем.

В развитие этой работы затем нами были предприняты исследования влияния различных физиологически активных веществ на хронаксию двигательной области коры мозга. Изучение действия адреналина и питуитрина [Ковырев и Маркосян (8)] показало, что эти вещества резко удлиняют хронаксию двигательной зоны мозговой коры. Ис-

следование действия ацетилхолина [Маркосян (9)] выявило, что малые дозы его (15—25 γ на 1 кг веса собаки) при введении в а. carotis или v. jugularis укорачивают хронаксию двигательной зоны головного мозга, т. е. вызывают физиологический эффект, подобный действию веществ, образующихся при раздражении мозга. Большие же дозы (500—625 γ на 1 кг веса), наоборот, удлиняют хронаксию двигательной зоны мозговой коры.

Это действие ацетилхолина, а также данные Dikshit (10), Minz (11), Corteggiani, Contrelat, Kaswin и Mentzer (12), обнаруживших наличие ацетилхолина в различных частях центральной нервной системы, служат основанием для предположения, что при раздражении головного мозга образуются вещества, которые по своему физиологическому действию подобны ацетилхолину. Для проверки правильности этого предположения мы решили по предложению проф. Е. Б. Бабского прибегнуть к фармакологическому анализу активных веществ, образующихся при раздражении головного мозга и изменяющих его возбудимость. При постановке опытов мы исходили из следующего. Если, действительно, физиологически активные вещества, образующиеся при раздражении головного мозга, являются ацетилхолинподобными веществами, то атропин должен снять, а физостигмин усилить и удлинить их эффект.

Экспериментальные данные

Так же как и в предыдущих наших исследованиях, в данной работе была использована методика измерения хронаксии двигательной зоны больших полушарий коры головного мозга, предложенная А. и В. Chauchard.

Опыты ставились на собаках. У животного, находящегося под морфинно-эфирным наркозом, производилась трепанация черепа над двигательной областью мозговой коры. Затем разрезалась твердая мозговая оболочка и находилась двигательная точка, раздражение которой вызывало сгибание задней лапы собаки. По окончании препаровки дальнейшая дача наркоза прекращалась. Определения хронаксии производились через 4—5 часов по прекращении дачи наркоза, когда его влияние полностью исчезало. Хронаксия двигательной зоны мозга определялась с помощью хронаксиметра Бургиньона. Активным неполяризующимся электродом служила серебряная хлорированная проволока, индифферентным электродом — хлорированная серебряная трубка, которая вводилась в rectum. Во всех опытах вначале устанавливалась нормальная возбудимость двигательной зоны коры головного мозга. Для этого производилась с промежутками в 10—15 минут серия определений хронаксии. Опыт начинался лишь после того как следующие друг за другом определения давали ряд относительно одинаковых показаний.

Для выявления гуморального влияния веществ, образующихся в мозгу при его раздражении, между двумя собаками посредством канюль Рауг устанавливалось перекрестное кровообращение. У одной собаки определялась хронаксия, а у другой раздражался мозг. После установления нормальной хронаксии двигательной зоны мозговой коры собаки А вызывался судорожный припадок у собаки В кратковременным раздражением головного мозга электрическим током напряжением в 110V. Это раздражение имело следствием укорочение хронаксии двигательной зоны мозговой коры собаки А вследствие гуморального влияния веществ раздражения мозга. После восстановления нормальной величины хронаксии двигательной зоны коры мозга собаки А в яремную вену как первой, так и второй собаки вводился атропин. Затем посредством нескольких повторных определений определялся уровень хронаксии после инъекции атропина. После того как хронаксия двигательной зоны устанавливалась на определенном уровне, у собаки В вторично вызывался судорожный припадок.

Предположение наше оправдалось. Если до инъекции атропина под влиянием веществ раздражения мозга хронаксия двигательной области у собаки А укорачивалась, то после введения атропина судорожный приступ у собаки В не вызывал укорочения хронаксии мозга

у собаки А. Это значит, что после инъекции атропина действие веществ раздражения мозга уже не проявлялось.

Опыт от 21.III.1937 г.

Эфирно-морфинный наркоз. У собаки А произведена трепанация теменной кости над двигательной зоной сгибателей правой задней конечности. Каротидный анастомоз между собаками А и В. У обеих собак отпрепарованы яремные вены. Головной мозг раздражался у собаки В. Определение хронаксии у собаки А. Препаровка окончена в 2 часа 10 мин.

Время	Реобаз в V	Хронаксия в г	Примечание
6 час. 54 мин.	18	1,88	
7 » 02 »	18	1,88	
7 » 15 »	18	1,80	
7 » 20 »	18,5	1,80	
7 » 30 »	20	1,60	
7 » 39 »	16	1,32	
7 » 50 »	20	1,48	
8 » 00 »	18	1,56	
8 » 09 »	18	1,76	
8 » 15 »	17,5	1,88	
8 » 23 »	20	1,48	
8 » 32 »	20	1,52	
8 » 42 »	20	1,76	
8 » 48 »	20	1,68	
8 » 55 »	20	1,72	
9 » 05 »	19	1,68	
9 » 10 »	20	1,68	
9 » 15 »	20	1,76	
9 » 20 »	20	1,80	
9 » 26 »	19	1,76	
9 » 33 »	18,5	1,80	
9 » 44 »	20	1,80	
9 » 55 »	20	1,80	
10 » 00 »	20	1,80	
10 » 12 »	20	1,80	
10 » 22 »	20	1,80	
10 » 33 »	20	1,76	

В 7 час. 17 мин. на головной мозг собаки В наносится сильное электрическое раздражение, чем вызывается судорожный припадок

В 8 час. 20 мин. как собаке А, так и собаке В внутривенно инъецируется атропин (0,5 мг на 1 кг веса собаки)

В 9 час. 12 мин. на головной мозг собаки В наносится сильное электрическое раздражение, вызывающее судорожный припадок

В 9 час. 56 мин. на головной мозг собаки В вторично наносится сильное электрическое раздражение

Из приводимых протоколов следует, что раздражение головного мозга собаки В, произведенное до инъекции атропина, вызывает укорочение хронаксии мозга собаки А, длящееся до 50—60 минут. Внутривенная инъекция атропина в тех случаях, когда употреблялся раствор атропина в ампулах (опыт от 23.IV), вызывала удлинение хронаксии, что вполне совпадает с данными Cardot, Regnier и Santenoise (13); наблюдавших резкое удлинение хронаксии при внутривенном введении атропина. Равным образом Lefebre и Minz (14) наблюдали удлинение хронаксии и повышение реобазы моторных и сенсорных нервов под влиянием атропина. В тех же случаях, когда употреблялся раствор атропина, приготовленный нами (опыт от 25.II и 21.III), удлинения хронаксии не наблюдалось. Такой раствор атропина обычно вызывал некоторое укорочение хронаксии. Однако при употреблении как раствора атропина в ампулах, так и приготовленного нами происходило расширение зрачка, что обычно во всех опытах служило показателем действия атропина.

После инъекции атропина определение хронаксии продолжалось до получения ряда относительно одинаковых показателей. Обычно

Опыт от 23.IV.1937 г.

Условия опыта аналогичны предыдущему. Препаровка окончена в 12 часов

Время	Реобаза в V	Хронаксия в σ	Примечание
4 час. 27 мин.	20	1,16	В 4 часа 54 мин. на головной мозг собаки В наносится сильное электрическое раздражение, вызывающее судорожный припадок
4 » 41 »	20	1,16	
4 » 50 »	20	1,16	
5 » 00 »	20	0,84	
5 » 06 »	20	0,76	
5 » 15 »	20	0,80	В 6 час. 31 мин. собакам А и В внутривенно введен раствор атропина в ампулах (0,5 мг на 1 кг веса собаки)
5 » 25 »	20	0,80	
5 » 57 »	19	1,08	
6 » 14 »	18,5	1,08	
6 » 25 »	17,5	1,08	
6 » 36 »	15	1,20	
6 » 45 »	15	1,36	
7 » 00 »	15	3,12	
7 » 08 »	15	2,28	
7 » 16 »	15	1,84	
7 » 29 »	15	1,68	В 7 час. 59 мин. на головной мозг собаки В наносится сильное электрическое раздражение, вызывающее судорожный припадок
7 » 41 »	15	1,64	
7 » 53 »	15	1,60	
7 » 58 »	15	1,76	
8 » 03 »	15	1,76	
8 » 11 »	15	1,72	
8 » 24 »	15	1,76	
8 » 37 »	15	1,76	
8 » 50 »	15	1,76	
9 » 01 »	15	1,76	
9 » 14 »	15	1,68	
9 » 30 »	15	1,72	

на это требовалось от 30 минут до 1 часа. После ряда таких определений головной мозг собаки В вновь раздражался сильным электрическим током. В 6 опытах из 8 раздражение головного мозга собаки В, произведенное после атропинизации животных, не вызывало изменения хронаксии двигательной зоны мозговой коры собаки А. Следовательно, атропин снимает действие исследуемых нами веществ раздражения мозга.

Несколько иную картину представляет опыт от 25.II. Раздражение мозга собаки В после инъекции атропина имело следствием удлинение хронаксии двигательной зоны коры мозга второй собаки. Аналогичный эффект наблюдался еще в одном опыте. Объяснение данного явления представляет некоторую трудность. Возможно, что в данных опытах после снятия атропином действия веществ раздражения мозга проявилось действие адреналина либо питуитрина, которые в условиях этих опытов могли образовываться и которые, как было выше показано, удлиняют хронаксию двигательной зоны мозговой коры.

То обстоятельство, что атропин парализует действие веществ, образующихся при раздражении головного мозга, служит подтверждением предположения, что эти вещества представляют собой ацетилхолиноподобные соединения. Для дополнительной проверки этого предположения мной были предприняты опыты с эзерином. Как и в опытах с атропином, вначале устанавливалась нормальная хронаксия двигательной зоны мозговой коры собаки А, затем вызывался судоро-

Опыт от 25.II.1937 г.

Условия опыта аналогичны предыдущим. Препаровка окончена в 11 час. 50 мин.

Время	Реобаза в V	Хронаксия в з	Примечание
2 час. 30 мин.	20	0,16	
3 » 00 »	16	0,16	
3 » 30 »	16	0,16	
3 » 38 »	17,5	0,16	В 3 часа 37 мин. на головной мозг собаки В наносится сильное электрическое раздражение, вызывающее судорожный припадок
3 » 43 »	17,5	0,14	
3 » 54 »	17,5	0,11	
3 » 58 »	17,5	0,12	
4 » 01 »	17,5	0,14	
4 » 30 »	17,5	0,16	В 4 часа 38 мин. внутривенная инъекция атропина как собаке А, так и В (0,5 мг на 1 кг веса собаки)
4 » 43 »	19	0,15	
4 » 55 »	19	0,14	
5 » 02 »	19	0,15	
5 » 12 »	19	0,15	В 5 час. 19 мин. на головной мозг собаки В наносится сильное электрическое раздражение, вызывающее судорожный припадок
5 » 18 »	19	0,15	
5 » 22 »	19	0,15	
5 » 30 »	17,5	0,22	
5 » 36 »	19,5	0,18	
5 » 44 »	17,5	0,18	
6 » 02 »	19	0,16	
6 » 09 »	19	0,16	В 6 час. 12 мин. собакам А и В вторично вводится атропин в том же количестве
6 » 16 »	20,5	0,16	
6 » 24 »	21	0,15	
6 » 31 »	21	0,14	
6 » 43 »	20	0,15	
6 » 50 »	20	0,15	
7 » 00 »	20	0,15	В 7 час. 0,1 мин. на головной мозг собаки В наносится сильное электрическое раздражение, вызывающее судорожный припадок
7 » 04 »	19,5	0,16	
7 » 08 »	20	0,15	
7 » 17 »	20	0,16	
7 » 30 »	20	0,15	
7 » 40 »	20	0,15	
7 » 52 »	20	0,16	
7 » 55 »	19	0,16	

судорожный припадок у собаки В и после возврата хронаксии к нормальным величинам инъецировался 0,1 мг на 1 кг веса собаки салициловокислого эзерина в яремную вену собак А и В.

Спустя некоторое время после инъекции физостигмина хронаксия устанавливалась на определенном уровне. После получения ряда одинаковых величин у собаки В, так же как и в предыдущих опытах, раздражался головной мозг.

В 5 опытах из 6 получились результаты, подобные приведенным протоколам. Как следует из протоколов, вначале устанавливалась нормальная величина хронаксии, а затем раздражался мозг у собаки В. Раздражение мозга вызывало укорочение хронаксии двигательной зоны больших полушарий головного мозга собаки А. После возвращения к норме, т. е. к первоначальной величине, что обычно происходило через 40–60 минут, вводился физостигмин. Внутривенное его введение (0,1 мг физостигмина на 1 кг веса собаки) вызывало резкое укорочение хронаксии. Полученные нами результаты о влиянии физостигмина на хронаксию двигательной зоны мозговой коры совпадают с данными выше цитированных авторов Cardot, Regnier и Santenoise, которые наблюдали резкое укорочение хронаксии двига-

О п ы т 15.IV.1937 г.

У собаки А произведена трепанация черепа над двигательной зоной сгибателей задней лапы. Перекрестное кровообращение между собаками А и В. У собак А и В отпрепарированы яремные вены. Хронаксия определяется у собаки А, а раздражение наносится головному мозгу собаки В.

Время	Реобаза в V	Хронаксия в σ	Примечание
3 час. 30 мин.	20	0,56	В 3 час. 58 мин. на головной мозг собаки В наносится сильное электрическое раздражение, вызывающее судорожный припадок
3 » 43 »	20	0,56	
3 » 57 »	20	0,56	
4 » 01 »	19	0,44	
4 » 03 »	19	0,36	
4 » 09 »	20	0,29	В 5 час. 09 мин. собакам А и В внутривенно введен эзерин (0,1 мг на 1 кг веса собаки) В 5 час 54 мин. на головной мозг собаки В вторично наносится сильное электрическое раздражение, вызывающее судорожный припадок
4 » 20 »	20	0,44	
4 » 35 »	20	0,48	
4 » 45 »	20	0,56	
5 » 27 »	20	0,44	
5 » 40 »	20	0,44	
5 » 52 »	20	0,44	
5 » 59 »	20	0,52	
6 » 13 »	19	0,64	
6 » 57 »	21	0,32	
7 » 25 »	21	0,28	
7 » 38 »	20	0,24	
7 » 57 »	19	0,44	
8 » 11 »	19	0,44	

О п ы т 17.IV.1937 г.

Условия опыта аналогичны предыдущему. Препаровка окончена в 2 часа 05 мин.

Время	Реобаза в V	Хронаксия в σ	Примечание
6 час. 00 мин.	13	3,60	В 6 час. 30 мин. на головной мозг собаки В наносится сильное электрическое раздражение, вызывающее судорожный припадок
6 » 15 »	13	3,56	
6 » 25 »	15	3,56	
6 » 40 »	14	4,0	
6 » 52 »	14,5	3,28	
7 » 00 »	14	3,20	В 7 час. 41 мин. как собаке А, так и собаке В внутривенно инъецирован эзерин (0,1 мг на 1 кг веса собаки) В 8 час. 19 мин. на головной мозг собаки В вторично наносится сильное электрическое раздражение, вызывающее судорожный припадок
7 » 05 »	14	3,48	
7 » 20 »	15	3,72	
7 » 25 »	16	3,68	
7 » 52 »	16	3,08	
8 » 04 »	15,5	3,12	
8 » 17 »	16	3,20	
8 » 21 »	15	3,16	
8 » 27 »	15,5	3,80	
8 » 39 »	15,5	3,28	
8 » 50 »	16	2,56	
9 » 10 »	18	2,04	
9 » 25 »	18	3,08	
9 » 40 »	18,5	2,96	
9 » 55 »	18	3,20	
10 » 15 »	18	3,36	

тельной зоны мозговой коры. Lefebre и Minz наблюдали резкое укорочение хронаксии моторных и сенсорных нервов под влиянием эзерина.

Получив ряд одинаковых величин хронаксии двигательной зоны мозговой коры после физостигмирования животных, мы раздражали у собаки В головной мозг. Хронаксия головного мозга собаки А при этом претерпевала своеобразное изменение. Непосредственно вслед за раздражением головного мозга собаки В хронаксия двигательной зоны коры мозга собаки А удлинялась. Удлинение хронаксии длилось 20—30 минут. Вслед за этим наступало резкое укорочение хронаксии двигательной зоны коры головного мозга собаки А. Укорочение хронаксии, наступающее вслед за удлинением, длилось 1 час — 1 час 30 мин.

После введения эзерина эффект действия веществ раздражения мозга длился 2—3 часа. В обычных же условиях длительность эффекта этих веществ не превышала 50—60 минут. Следовательно, в присутствии физостигмина действие изучаемых веществ удлинняется в 2—3 раза.

Таким образом, на основании проведенных в данной работе опытов с фармакологическим анализом физиологически активных веществ, образующихся при раздражении головного мозга, мы приходим к заключению, что эти вещества по своему отношению к атропину и эзерину тождественны ацетилхолину. Равным образом характер действия на хронаксию мозга исследуемых веществ совпадает, как показало наше предыдущее исследование, с действием ацетилхолина.

Большой интерес представляет обнаруженная после эзеринизации животного первая фаза действия веществ раздражения мозга. Как уже указывалось, в первые 20—30 минут после раздражения мозга наблюдается период резкого удлинения хронаксии двигательной зоны мозговой коры второй собаки, связанной с первой сосудистым анастомозом.

Опыты с внутривенной инъекцией ацетилхолина выявили некоторую закономерность, приобретающую особый интерес в связи с данными опытами. Как указывалось выше, незначительные количества ацетилхолина вызывали резкое укорочение хронаксии двигательной зоны коры головного мозга, а большие дозы резко удлиняли ее. В связи с этими опытами кажется вероятным, что непосредственно после раздражения головного мозга собаки В после эзеринизации в крови имеется сравнительно большая концентрация ацетилхолиноподобных веществ, которые не разрушаются эстеразой крови.

Фазу повышения хронаксии, таким образом, можно трактовать как следствие действия большой концентрации веществ раздражения мозга. Затем концентрация этих веществ, вследствие постепенного распада, уменьшается, следствием чего является укорочение хронаксии. Такое двухфазное действие веществ раздражения мозга у физостигмированной собаки дает некоторое основание дальнейшему предположению, что изменение возбудимости нервных центров, наступающее вслед за раздражением, может быть связано с концентрацией физиологически активных веществ, образующихся в результате раздражения. Возможно, что вещества раздражения мозга создают условия для возникновения феномена облегчения (facilitation) и торможения.

Выводы

1. Образующиеся при электрическом раздражении головного мозга собаки физиологически активные вещества, изменяющие мозговую

хронаксию, после атропинизации животного (0,5 мг на 1 кг веса) характерного действия не проявляют.

2. Эффект действия физиологически активных веществ, образующихся при раздражении головного мозга, после инъекции эзерина (0,1 мг на 1 кг веса) резко удлиняется и усиливается.

3. Вещества, образующиеся при электрическом раздражении головного мозга, как по характеру своего влияния на хронаксию моторной зоны мозговой коры, так и по своему отношению к атропину и эзерину подобны ацетилхолину.

ЛИТЕРАТУРА

1. Haberlandt, Pflüger's Arch., 223, 171, 1929; 224, 297, 1930; 226, 781, 1931.—
2. Steinach u. Kun, Mediz. Klinik, 119, 1930.—3. Kroll, Ztschr. Neurologie, 143, 780, 1933.—4. Разенков, Физиол. журн. СССР, 21, 695, 1936.—5. Бабский, Физиол. журн., 21, 697, 1936; Архив биол. наук, 44, 53, 1937.—6. Бабский и Маркосян, Физиол. журн. СССР, XXIII, VI, 1937.—7. Быков, Физиол. журн. СССР, 21, 694, 1936.—8. Ковырев и Маркосян, Бюллетень экспер. биол. и мед., 4, 33, 1937.—9. Маркосян, Бюллетень экспер. биол. и мед., 4, 119, 1937.—10. Dikshit, Journ. Physiol., 80, 409, 1934.—11. Minz, C. r. Soc. Biol., 122, 1214, 1936.—12. Corteggiani, Contrelat, Kaswin et Mentzer, C. r. Soc. Biol., 123, 31, 1936.—13. Cardot, Regnier, Santenoise, C. r. Soc. Biol., 95, 1334, 1926; 97, 698, 1927.—14. Lefebvre et Minz, C. r. Soc. Biol., 122, 1302, 1936.

PHARMAKOLOGISCHE ANALYSE DER PHYSIOLOGISCH AKTIVEN STOFFE, DIE BEI REIZUNG DES GEHIRNS GEBILDET WERDEN

A. A. Markosian

Aus dem physiologischen Laboratorium des Staatlichen Pädagogischen Instituts, Moskau

Vorliegende Arbeit schliesst sich an unsere Untersuchungen an (Bab-ski u. Markosian, Kowyrew u. Markosian), in denen die Bildung physiologischer Wirkstoffe bei Reizung des Gehirns und der Einfluss verschiedener physiologisch aktiver Substanzen auf die Chronaxie der motorischen Rindenzone erforscht wurde. Zur Klarstellung der Natur der bei Gehirnreizung auftretenden physiologisch wirksamen Stoffe haben wir das Verfahren der pharmakologischen Analyse angewendet.

Die Versuche wurden an Hunden mit gekreuztem Blutkreislauf ausgeführt. Bei dem einen Hund wurde das Gehirn gereizt, bei dem anderen wurde die Chronaxie der motorischen Rindenzone bestimmt. Die Bestimmung der Chronaxie erfolgte nach der Methode von A. und B. Chau-chard mittels des Chronaximeters von Bourguignon.

Schlussfolgerungen

1. Die bei elektrischer Reizung des Hundehirns gebildeten, die Chronaxie des Gehirns ändernden physiologisch aktiven Stoffe büssen nach Atropinisierung des Tiers (0,5 mg pro 1 kg Körpergewicht) ihre charakteristische Wirkung ein.

2. Nach Injektion von Eserin (0,1 mg pro kg) ist der Wirkungseffekt der bei Reizung des Gehirns gebildeten physiologischen Wirkstoffe bedeutend verlängert und verstärkt.

3. Die bei elektrischer Reizung im Gehirn gebildeten Stoffe sind sowohl in bezug auf die Art ihres Einflusses auf die Chronaxie der motorischen Zone der Gehirnrinde, wie in ihrem Verhalten gegenüber Eserin und Atropin dem Acetylcholin ähnlich.

СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ РИТМОМ РАЗДРАЖЕНИЯ И ВЕЛИЧИНОЙ
СЕКРЕЦИИ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*А. И. Науменко, А. И. Раппопорт
и Б. И. Стожаров*

Из физиологической лаборатории
I Ленинградского медицинского института
им. И. П. Павлова (зав. — проф. П. С. Купалов)

Поступила в редакцию 15.VII.1937 г.

Работами Купалова и Скипина (1—2) было установлено, что между частотой ритма и скоростью секреции подчелюстной слюнной железы имеется очень правильное соотношение. Кривые показывают, что деятельность слюнной железы основана на постоянном суммировании раздражений и до некоторой степени аналогична тетанической деятельности поперечнополосатой мышцы. Максимальным пределом способности железы суммировать одиночные раздражения, полученным в одном из опытов, является интервал в 15 секунд между отдельными раздражениями. Короткие раздражения хорды индукционным током продолжительностью 0,05—0,1 секунды вызывают длительную секрецию железы в течение 1 минуты, а иногда и дольше. Скорость секреции сначала быстро нарастает, а затем закономерно снижается до нуля. При раздражении нерва размыкательными индукционными ударами в медленном ритме (2—8 в 1 секунду) можно иметь очень ровную, лишь незначительно уменьшающуюся скорость секреции в течение 10 минут и дольше.

Данные относительно деятельности слюнных желез представляют большой интерес для работ в области условных рефлексов. В этих работах приходится учитывать не только абсолютную величину условного секреторного рефлекса, но и считаться с изменениями в ходе условного слюноотделения. Поэтому особенности органа, деятельность которого регистрируется при изучении условных рефлексов, должны быть хорошо известны для правильности соответствующих выводов.

Купалов и Скипин, предполагая, что деятельность околоушной железы должна протекать так же, как и подчелюстной железы, пытались входить в обсуждение некоторых полученных ими факторов с точки зрения условных рефлексов. Не имея конкретных данных о деятельности этой железы и, кроме того, учитывая указания Фольборта (3) на значительную разницу в отношении интимных химических процессов в подчелюстной и околоушной железах, мы считали необходимым заняться изучением особенностей деятельности околоушной железы, а именно: установить характер и скорость секреции, зависимость последней от ритма раздражений, суммационную способность железы, длительность секреции после короткого потока раздражающих импульсов и т. д. С целью собрать соответствующий материал о функциональной деятельности околоушной железы нами и было предпринято данное исследование.

Методика

Работа выполнена на собаках в форме острых опытов. Собаке перед опытом вводился морфин (1 см³ на 1 кг веса 1% раствора), затем под смешанным наркозом (эфир-хлороформ) производилась препаровка *n. auriculo-temporalis* по методу Navracky (4).

Продольным разрезом по нижнему краю нижней челюсти рассекалась кожа, подкожная клетчатка и фасция переднего брюшка *m. digastrici*. Изолированное переднее брюшко этой мышцы перевязывалось двумя крепкими лигатурами и перерезывалось. Отпрепаровывая центральный отрезок мышцы, осторожно проникали тупым концом скальпеля до суставной головки нижней челюсти, перевязывая встречающиеся на пути кровеносные сосуды. Затем препарировались *mm. pterygoidei externus et internus*, после чего они приподнимались тупым крючком и перерезывались у места их прикрепления к нижней челюсти. Лучше производить перерезку мышц поочередно. Отведя обе мышцы в медиальную сторону, обнаруживают *n. alveolaris* и *n. lingualis*. В перпендикулярном направлении к ним проходит *n. auriculo-temporalis*, обычно идущий вместе с веной. Найденный таким образом нерв осторожно отпрепаровывался, брался на лигатуру и перерезывался. Периферический отрезок нерва заключался нами в погружные серебряные электроды типа Людвига, причем нерв всегда покрывался кусочком ваты, смоченной в рингер-локковском растворе. После этого рана закрывалась и никаких дальнейших перемещений электродов во время опыта не производилось.

Для раздражения индукционным током мы пользовались индукционной катушкой фирмы Циммерман в 10 000 витков вторичной обмотки. Источником тока служил аккумулятор с электродвижущей силой в 2V. В проток околоушной железы вставлялась канюля, которая соединялась при помощи резиновой трубки со стеклянной трубкой, укрепленной на градуированной шкале. Одно деление самой большой трубки соответствовало 0,0046, а самой малой—0,0013 см³. Регистрация слюноотделения производилась по методу, описанному в работах Купалова и Скипина.

Нами было поставлено 12 опытов. Все они дали достаточно близкие результаты, благодаря чему дальнейшее увеличение их числа не представляло интереса.

Основные данные, полученные нами, следующие: наибольшая скорость секрции при постоянной силе раздражающего тока наблюдает-

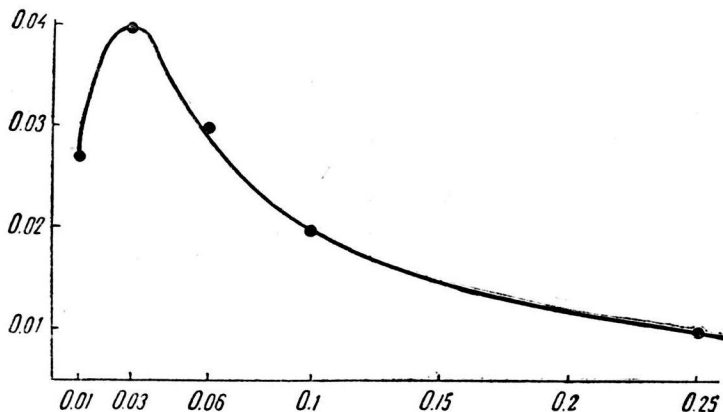


Рис. 1. Опыт № 3, 12.I.1935 г. По оси абсцисс — интервалы между раздражениями в секундах, по оси ординат — количество слюны в 1 секунду в куб. сантиметрах

ся при ритмах от 32 до 50 индукционных ударов в 1 секунду. Оптимальная частота не является одинаковой в различных опытах.

Количество слюны в единицу времени, т. е. скорость секрции, всегда постепенно и закономерно убывала при переходе от оптимального ритма как к более редкому, так и к более частому. Секреция совершенно прекращается, если интервал времени между отдельными раздражениями берется меньше чем 0,3—0,25 секунды. Ритмом раз-

дражения, при котором всегда наблюдается *pessimum* частоты, для околушной железы является ритм от 50 до 64 ударов в 1 секунду. Скрытый период при ритмах, близких к оптимальному, равен 1,5—2,5 секундам, при более редких ритмах скрытый период возрастает и доходит до 16 секунд.

На табл. 1 даны цифровые данные 3 опытов. Цифры сгруппированы, начиная от частых ритмов и кончая самыми редкими. В опытах раздражения иногда применялись в различном порядке, переходя от частых ритмов к редким и обратно.

Таблица 1

	Количество раздраже- ний в 1 се- кунду	Латентный период	Интервалы между раз- дражениями в секундах	Количество слюны в см ³ , выделивше- ся в 1 се- кунду
Опыт № 3 (рис. 1)	4	15	0,25	0,013
	8	9	0,12	0,02
	16	5	0,06	0,03
	32	2	0,03	0,04
	64	1,5	0,015	0,027
Опыт № 9	64	2	0,01	0,03
	32	2,5	0,03	0,045
	16	4	0,06	0,032
	8	8	0,12	0,018
Опыт № 12	4	14	0,25	0,015
	8	10	0,12	0,02
	16	4,5	0,06	0,03
	32	3	0,03	0,05
	64	2,5	0,015	0,02

На рис. 1 представлена кривая соотношения между величиной секреции в единицу времени и продолжительностью интервалов между раздражениями. Цифры взяты из опыта 3.

Полученные факты показывают, что околушная железа в своей секреторной деятельности подчиняется тем же основным закономерностям, что и подчелюстная. Мы имеем ту же форму кривой, определяющей зависимость между ритмом раздражений и скоростью секреции. Отличие состоит, во-первых, в том, что околушная железа дает максимум скорости секреции при более частых ритмах, и, во-вторых, в том, что эта железа перестает реагировать при таких медленных ритмах, которые еще достаточны для того, чтобы вызвать к деятельности подчелюстную железу.

Следующие наши опыты состояли в испытании раздражения индукционным током продолжительностью от 1 до 3 секунд. Сила тока бралась только что достаточная для получения отчетливой секреции при самых коротких раздражениях. Расстояние вторичной катушки

от первичной в разных опытах колебалось от 10 до 12 см. Необходимо отметить, что сила тока для раздражения нерва околоушной железы требуется более значительная, нежели для подчелюстной железы.

Результаты, полученные в этой серии опытов, были совершенно одинаковы. Короткие индукционные раздражения продолжительностью 1—3 секунды вызывают секрецию, начинающуюся через 1,5—2 секунды и длящуюся с постепенным замедлением в течение 15—30 секунд.

При повторных раздражениях, длящихся 1 секунду и повторяемых через каждые 5—10 секунд, получается небольшая сплошная секреция слюны с резкими изменениями скорости при каждом новом раздражении. На фоне этой сплошной секреции каждое новое раздражение, следующее за другим с интервалом в 5—10 секунд, дает резкое возрастание секреции, которая быстро возвращается к первоначальному уровню. Быстрота ускорения и замедления слюноотделения при

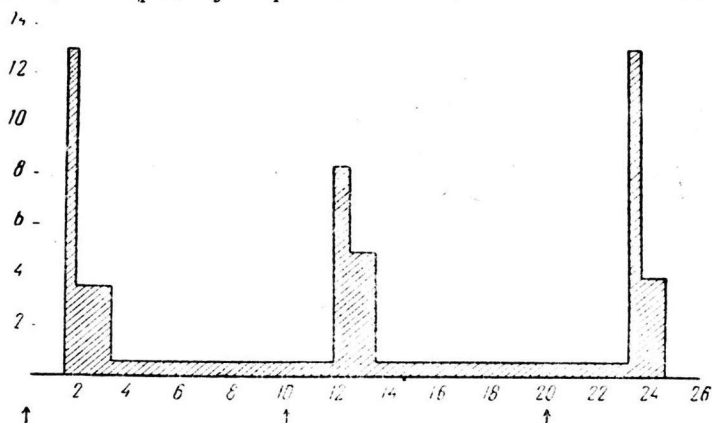


Рис. 2. Опыт № 6 от 29.I.1935 г. Раздражение в течение 1 секунды через каждые 10 секунд. По оси абсцисс отложено время в секундах, по оси ординат — количество слюны в куб. сантиметрах; стрелками указаны моменты нанесения раздражений

повторных раздражениях, а также количество слюны, выделяемое при каждом раздражении, следующим друг за другом с интервалом в 5 или 10 секунд, почти точно равны между собой. На рис. 2 представлена кривая скорости секреции при повторных раздражениях.

Таким образом, как это видно на рисунке, мы не получили той волнообразности секреции, которая указана в работе Купалова и Скипина при аналогичном раздражении подчелюстной железы. Когда мы поставили такие же опыты на подчелюстной железе, то оказалось, что при повторных раздражениях индукционным током, длящихся 0,1—0,2 секунды с интервалами в 5—10 секунд, подчелюстная железа дает такую же картину, как и околоушная, с той лишь разницей, что возрастающая секреция вслед за раздражением не так быстро возвращается к начальному уровню секреции, как это происходит в случае околоушной железы. Волнообразность секреции, которая наблюдалась в опытах на подчелюстной железе (Купалов и Скипин), очевидно, явилась результатом методической ошибки в результате неисправности контактов прерывателя Люкаса. Вследствие этого индукционный ток полностью не прекращался, часть размыкательных ударов, проскакивая через контакт, раздражала хорду, а так как количество их могло быть различным, то и железа при раздражении давала волнообразную секрецию.

Следующее отличие секреторного процесса околоушной железы состоит в том, что в то время как при раздражении подчелюстной железы короткими раздражениями (0,05; 0,1; 0,25 секунды) секреция длится больше 1 минуты, при раздражении околоушной железы в те-

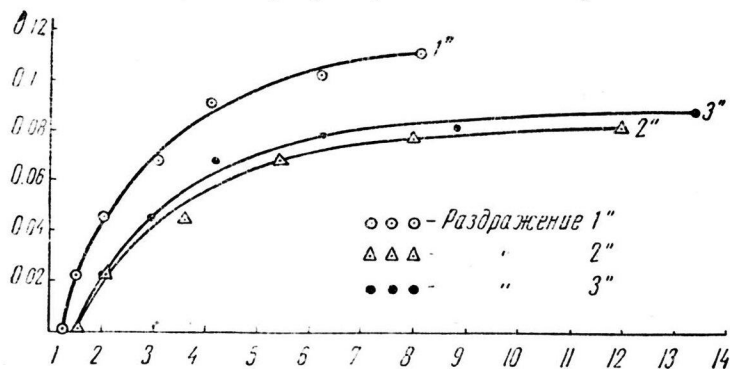


Рис. 3. Опыт № 3 от 12.I.1935 г. По оси ординат отложено количество слюны, выделившейся за данный отрезок времени, по оси абсцисс — время в секундах

чение 1—2 секунд секреция прекращается уже через несколько секунд. Таким образом, последствие для околоушной железы меньше, чем для подчелюстной примерно в 5—8 раз.

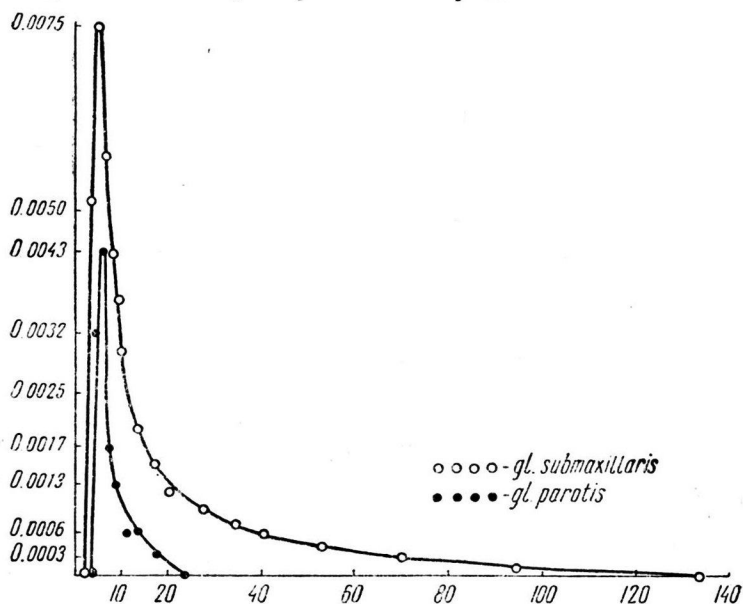


Рис. 4 Опыт № 7 от 1.II.1935 г. Кривая скорости секреции подчелюстной железы при раздражении хорды в продолжение 0,25 секунды — 0000 (кружки) и кривая скорости секреции околоушной железы при раздражении п. auriculo-temporalis в течение 1 секунды — (точки). По оси абсцисс — время в секундах, по оси ординат — количество слюны за 1 секунду в куб. сантиметрах

Приводим кривую (рис. 3) для раздражения продолжительностью в 1, 2 и 3 секунды. Число прерываний первичной цепи для данного опыта равнялось 16 в 1 секунду, сила тока — 12 см расстояния катушек.

Если сравнить кривые скорости секреции при раздражении хорды в течение 0,25 секунды и *p. auriculo-temporalis* в течение 1 секунды, то, несмотря на то, что околоушная железа раздражается в 4 раза дольше, ее секреция прекращается через 23 секунды, тогда как подчелюстная железа продолжает функционировать в течение 2 минут после раздражения, длящегося лишь 0,25 секунды. Приводим кривые скорости секреции для подчелюстной и околоушной желез, взятые из одного опыта.

Обсуждение результатов

Во всех произведенных опытах мы имеем правильную зависимость между величиной секреции околоушной железы и частотой ритма раздражений. Кривая получается совершенно гладкой и имеет форму гиперболы. Полученные факты показывают, что закономерность, существующая между ритмом раздражения и скоростью секреции, которая установлена в отношении подчелюстной железы, имеет место и в отношении околоушной железы. Однако суммационная способность околоушной железы значительно меньше. При интервалах между отдельными индукционными ударами в полсекунды практически нельзя вызвать околоушную железу к секреторной деятельности, тогда как подчелюстная железа может давать секрецию при интервалах между раздражениями, равных нескольким секундам. Мы знаем, что одиночного раздражения какой бы то ни было интенсивности недостаточно для того, чтобы дать начало секреторному процессу.

Повторные раздражения вызывают секрецию в силу того, что каждое последующее раздражение падает на функционально измененный орган. Если стоять на точке зрения химической передачи возбуждения, то надо считать, что для начала секреторного процесса необходимо накопление химического возбуждающего вещества до какой-то определенной концентрации. Образующийся при каждом нервном импульсе химический передатчик существует как таковой лишь короткое время, а затем нейтрализуется или разрушается. Таким образом, можно принимать в расчет два механизма, которые будут объяснять необходимость повторных раздражений для секреторной деятельности, и те кривые соотношения между числом раздражений в единицу времени и скоростью секреции, которые получены в отношении слюнных желез. Первый механизм — это длительная, постепенно уменьшающаяся повышенная возбудимость железистых элементов после нанесения раздражения, второй — постепенное накопление химического передатчика до определенной действующей концентрации.

Характеризуя околоушную железу, мы должны на основании наших данных считать, что она скорее приходит к нормальному состоянию после каждого нервного импульса или же в ней более быстро происходит нейтрализация химического передатчика. В настоящее время необходимо считать, что химический механизм передачи возбуждения, несомненно, имеет место. Тогда наши данные показывают, что функциональная подвижность секреторного органа обуславливается наличием особого механизма, дающего возможность быстро увести из сферы действия химический передатчик. Новейшие данные позволяют считать, что те изменения, которые в ходе эволюционного развития поперечнополосатая мышца испытала по сравнению с гладкой мышцей в отношении механизма химической передачи возбуждения, состоят в том, что в случае поперечнополосатой мышцы происходит сначала образование высокой концентрации, а затем очень быстрая

нейтрализация химического передатчика, ацетилхолиноподобного вещества.

Более короткие секреторные последствия околоушной железы после прекращения раздражения являются показателем того, что околоушная железа скорее приходит в нормальное состояние покоя, нежели подчелюстная железа. Это явление стоит в непосредственной связи с меньшей суммационной способностью околоушной железы и обусловлено той же причиной.

В настоящее время в работах по условным рефлексам регистрируется исключительно секреция околоушной железы. Выбор именно этой железы, оказавшейся более удобной в методическом отношении, является более выгодным и как показатель деятельности центральной нервной системы, поскольку околоушная железа как более подвижный секреторный орган способна быстрее реагировать и прекращать свою деятельность под влиянием поступающих к ней нервных импульсов.

В ы в о ы

1. Околоушная железа является более подвижным секреторным органом, нежели подчелюстная железа.

2. Кривая зависимости между величиной секреции и частотой ритма получается всегда совершенно правильной и имеет форму гиперболы.

3. Максимальным пределом способности железы суммировать одиночные раздражения в наших опытах является интервал — 4 раздражения в 1 секунду.

4. Оптимальная частота ритма при электрическом раздражении п. *auriculo-temporalis* равна 32—50 ударам в 1 секунду. При ритмах в 50—64 удара в 1 секунду наблюдается уменьшение секреции, «*resistum* частоты».

5. Скорость секреции околоушной железы при раздражении индукционным током п. *auriculo-temporalis* продолжительностью 1—2 секунды вызывает секрецию, длящуюся в течение 20—30 секунд. Таким образом секреторное последствие околоушной железы меньше, нежели подчелюстной железы, в 3—8 раз.

6. При повторных раздражениях нерва индукционным током в течение 1 секунды с интервалом в 5—10 секунд получается секреция с правильным и одинаковым по величине ускорением при каждом раздражении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Купалов П. С. и Скипин Г. В., Физиол. журн. СССР, 17, 1301, 1934.—
2. Купалов П. С. и Скипин Г. В., Физиол. журн. СССР, 17, 464, 1934.—
3. Nawgoski, цит. по E. Cyon, Methodik der physiol. Exper. und Vivisektionen, 1876.—
4. Фольборт Г. В., Материалы V Всесоюзного съезда физиологов, стр. 145. Москва, 1934.—
5. Введенский Н. Е., Врач, 14, 89, 1893.

DIE BEZIEHUNG ZWISCHEN DEM RHYTHMUS DER REIZGABE UND DER GRÖSSE DER PAROTISSEKRETION

A. I. Naumenko, A. I. Rappoport und B. I. S'ozharov

Aus dem Physiologischen Laboratorium (Vorst.:
Prof. P. S. Kupalov) d. I. Medizinischen Instituts,
Leningrad

Verf. haben die Kurve der Abhängigkeit zwischen Grösse der Parotissekretion und Reizungsrhythmus untersucht.

Genau so wie für die Submaxillaris wird stets eine gesetzmässige Kurve erhalten. Das Summierungsvermögen der Parotis ist viel geringer als das der Submaxillaris. Die oberste Grenze der Fähigkeit der Parotis Einzelreize zu summieren lag in den Versuchen der Verff. bei einer Frequenz von 4 Reizen pro 1 Sekunde. Für die Parotis optimal ist eine Frequenz von 32—50 Schlägen pro Sekunde, während ein Rhythmus von 50—64 Reizen pro Sekunde die Sekretion vermindert (Phänomen des Frequenz-«Pessimum»). Nach 1—2 Sekunden dauernder Reizung des N. auriculotemporalis mit Induktionsschlägen hält die Sekretion der Parotis 20—30 Sekunden an. Die Dauer der sekretorischen Nachwirkung ist bei der Parotis 3—8 mal geringer als bei der Submaxillaris. Die Parotis ist folglich ein labileres sekretorisches Organ als die Submaxillaris. Sie stellt daher ein besser geeignetes Organ dar für die Widerspiegelung der im Zentralnervensystem ablaufenden Prozesse und bietet daher wesentliche Vorteile bei Untersuchungen über bedingte Reflexe.

Bei Reizung des Nerven mit Induktionsstrom während 1 Sekunde mit Zwischenpausen von 5—10 Sekunden erfolgt eine Sekretion, die bei jeder Reizung regelrecht und gleichmässig ansteigt.

ВЛИЯНИЕ ВОЛЕВОГО МЫШЕЧНОГО НАПРЯЖЕНИЯ НА ПЛЕТИЗМОГРАММУ

*М. А. Меньщикова*Из физиологической лаборатории
Пермского медицинского института
(дир. — проф. И. А. Ветохин)

Поступила в редакцию 10.III.1937 г.

В настоящей работе мы поставили перед собой задачу выяснить влияние волевого мышечного напряжения на плетизмограмму у человека. Опыты производились на группе здоровых людей без каких-либо видимых нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Величина мышечного напряжения измерялась по высоте ртутного столба на динамографе системы проф. И. А. Ветохина.

Для наблюдения изменения сосудистого просвета во время волевого максимального мышечного напряжения мы применили метод плетизмографии, пользуясь плетизмографом типа Mosso с некоторыми изменениями.

Прибор состоял из сосуда продолговатой формы, с одного конца которого была укреплена резина для плотного обхватывания предплечья, а с другого конца отходила горизонтальная трубка с краном, через которую плетизмограф наполнялся водой. Сбоку от сосуда отходили две вертикальные трубки; первая служила для выхода воздуха из сосуда в момент заполнения плетизмографа водой, вторая соединялась с регистрирующими приборами (капсула Маррея).

Этим плетизмографом можно производить регистрацию изменений объема конечности и без наполнения водой, т. е. путем воздушной передачи, что нами и было проделано в предварительных опытах нашей работы. Но опыты, описываемые в данной работе, все производились при заполнении плетизмографа водой по Mosso, что дает следующие преимущества: 1) полное убеждение в смысле абсолютной герметичности прибора, включая и регистрирующую систему; 2) возможность приведения температуры воды в плетизмографе в соответствие с температурой кожи заключаемого в плетизмограф предплечья.

Температура воды в плетизмографе в наших опытах была 33—34°. Эта температура взята, исходя из данных Benedikt, изучавшего температуру различных областей кожи человека.

После вливания теплой воды в плетизмограф с вправленной в него рукой мы всегда некоторое время выжидали с началом самого опыта, пока не произойдет выравнивания температуры между водой и рукой. Это выжидание имело тот смысл, что мы избегали сосудорасширяющих эффектов чисто теплового происхождения.

С помощью плетизмографа мы имели возможность записать весь ход изменения сосудистой системы конечности. Для того чтобы получить истинный физиологический эффект сосудистой реакции, неосложненный случайными механическими движениями, мы соблюдали следующие условия:

1. Удобное положение тела испытуемого.
2. Спокойное дыхание, без глубоких вдохов и выдохов, которые влияют на плетизмограмму.
3. Во время максимального волевого мышечного напряжения (сжатие резинового баллона с ртутью кистью другой руки) сохранение положения туловища, особенно плечевого пояса, в установленном до опыта положении.
4. Продолжительность опыта не превышала 10 минут, так как вода в плетизмографе охлаждается при холодной комнатной температуре и может явиться добавочным раздражителем.

Те требования, которые относились к испытуемым, выполнялись только после ряда поставленных на них предварительных опытов, т. е. после «тренировки». Но так как наши опыты ставились на группе одних и тех же лиц в течение

ние около 2 лет, то получить кривую плетизмографии без механических вмешательств особой трудности не представляло.

Весь ход опыта заключался в следующем. Испытуемый одну руку (левую) помещал в плетизмограф, другой рукой с максимальной силой сжимал кистью резиновый баллон динамографа. Верхний конец трубки динамографа, по которой поднимается ртуть из баллона, соединялся резиновой трубкой с капсулой Маррея, так что одновременно с плетизмограммой мы получали и динамограмму. Метод одновременной записи двух кривых при установке пишущих рычагов на одной вертикальной линии служил нам, между прочим, и хорошим отметчиком начала и конца работы; сравнивая кривые между собой, можно весьма удобно наблюдать за ходом изменения плетизмографической кривой от начала и до конца статической работы.

Время максимального волевого мышечного напряжения в наших опытах продолжалось в течение 3 минут. Этот отрезок времени вполне достаточен для выявления функционального изменения просвета сосудистой системы, что было установлено в многочисленных опытах проф. И. А. Ветохиным при помощи описанного им динамографа.

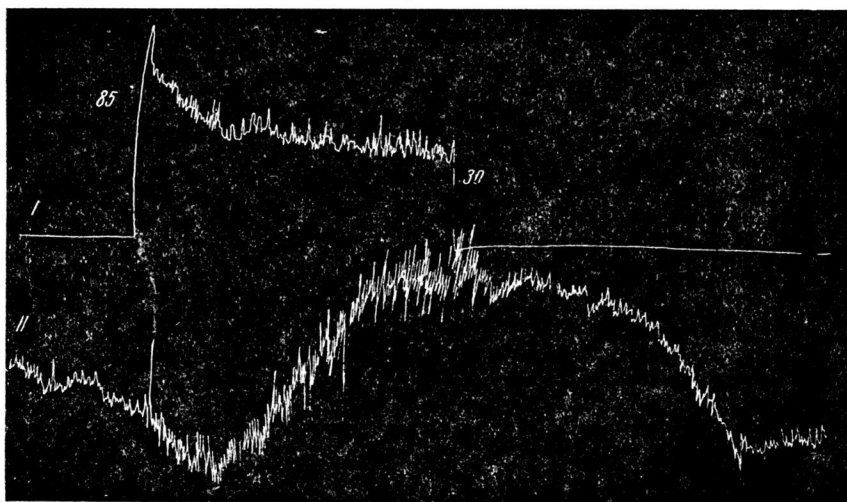


Рис. 1. Верхняя кривая (I) — динамограмма, нижняя кривая (II) — плетизмограмма

От 10 человек, участвовавших в наших опытах, нами получено 93 плетизмографических кривых, но постоянная группа лиц, на которых мы производили повторные опыты, состояла из 6 человек.

Все плетизмографические кривые наших опытов по характеру можно разбить на три типа. Из 93 кривых нами получено 78 кривых первого типа (одна из них показана на рис. 1), 8 кривых второго типа (рис. 2) и 7 кривых третьего типа (рис. 3).

Характер первого типа кривых указывает на то, что в первые 0,5—1 минуты максимальное волевое мышечное напряжение вызывает сужение сосудов — плетизмограмма идет вниз, а в последние 2—2,5 минуты сосуды начинают расширяться — кривая идет вверх. Иначе говоря, для большинства плетизмограмм типично получение вначале отрицательного эффекта, сменяющегося постепенно положительным. После окончания мышечного напряжения кривая медленно выравнивается и доходит примерно до того же уровня, какой был до мышечного напряжения. На это выравнивание надо 3—5 минут.

Размах пульсовых колебаний во время мышечного напряжения увеличивается, что и видно из плетизмограммы, рис. 1.

Второй вид наших кривых можно назвать типично положительными плетизмограммами, какие были получены Weber на утомлен-

ных людях. Здесь с самого начала волевого мышечного напряжения сосуды постепенно расширяются, на что указывает медленное повышение плетизмограммы. После окончания работы кривая, как и в первом случае, выравнивается и доходит до исходного уровня. Размах пульсовых колебаний во время мышечного напряжения в 6 случаях (из 8) уменьшился и в 2 остался без изменений.

Третий тип наших плетизмограмм (рис. 3) представляет собой отрицательные кривые. С момента мышечного напряжения кривая снижается, что говорит за наступающее сужение сосудов; по прекращении мышечного напряжения плетизмограмма, так же как и в первых случаях, постепенно выравнивается. В 2 опытах (из 7) кривая

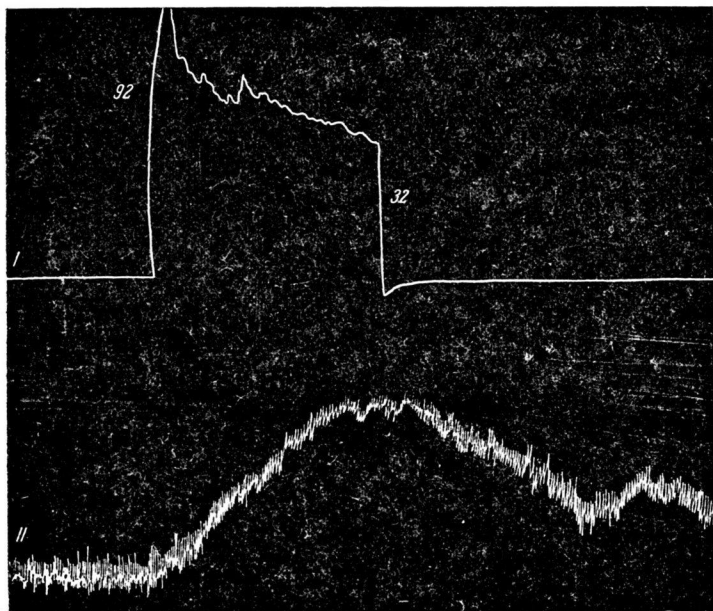


Рис. 2. Верхняя кривая (I) — динамограмма, нижняя кривая (II) — плетизмограмма

после работы поднималась выше, чем была до работы, и держалась на этом уровне в течение 8—10 минут. Это значит, что сосуды после сужения во время работы длительно расширялись по окончании таковой. Пульсовые колебания этой плетизмограммы явно увеличены, а пульс становился чаще во все время мышечного напряжения.

Чтобы нагляднее показать результаты, полученные с каждого испытуемого в отдельности, ниже мы даем небольшой перечень данных, как-то: профессия, возраст, состояние здоровья, величина мышечного напряжения и характер кривой испытуемого.

1. И. В. 50 лет, профессор. Состояние здоровья хорошее. Величина максимального мышечного напряжения выражалась в среднем 112 см в начале и 32 см в конце 3-минутной работы. Цифры указывают высоту ртутного столба динамографа (получено 6 плетизмографических кривых, все по характеру первого типа).

2. И. Л. 46 лет, препаратор. Состояние здоровья удовлетворительное. Величина мышечного напряжения 65—95 в начале и 25—35 см в конце работы. Получена 21 кривая, все первого типа.

3. Н. М. 17 лет, техработница. Состояние здоровья хорошее. Величина мышечного напряжения 65—98 в начале и 30—35 см в конце работы. Получено 16 кривых, все первого типа.

4. М. М., врач. Состояние здоровья хорошее. Высота ртутного столба 80—90 в начале и 30—35 см в конце работы. Получено 7 кривых, все первого типа.

5. А. Ч. 24 лет, врач. Состояние здоровья хорошее. Величина мышечного напряжения 80—118 в начале и 27—38 см в конце работы. Получено 13 кривых, из которых 8 второго и 5 первого типа.

6. В. С. 47 лет, механик. Состояние здоровья удовлетворительное. Величина мышечного напряжения 85—120 в начале и 40—60 см в конце работы. Получено 20 плетизмограмм, из них 7 третьего и 13 первого типа. Последний вид кривых мы стали получать с того момента,

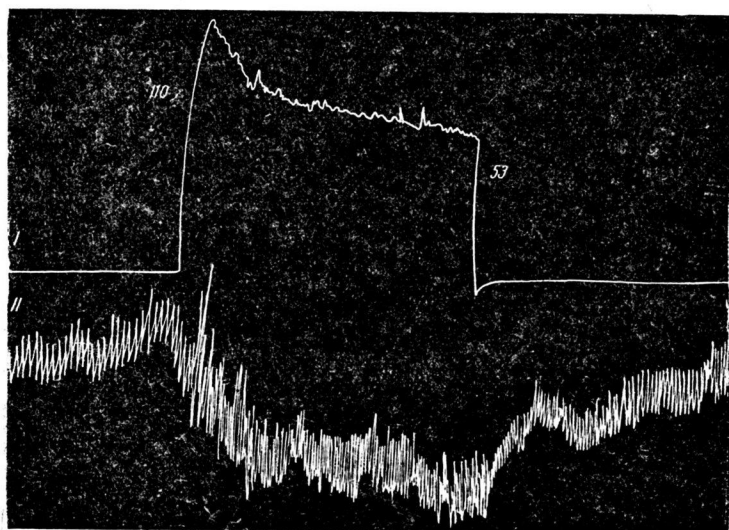


Рис. 3. Верхняя кривая (I) — динамограмма, нижняя кривая (II) — плетизмограмма

когда испытуемый стал жаловаться на боль в желудке и сильную одышку во время ходьбы (через 1 год после окончания наших опытов В. С. внезапно скончался при невыясненном диагнозе).

Из всего количества полученных нами кривых 82% составляют кривые первого типа, а остальные 18 приходятся на более редкие второй и третий типы. Интересно отметить, что у каждого испытуемого была своя характерная кривая с некоторыми отдельными деталями, как-то: величина пульсового размаха и величина подъема или снижения плетизмограммы.

З а к л ю ч е н и е

1. Описаны три типа плетизмограмм, полученных на неутомленных людях различных профессий. От одного и того же человека в разное время можно получить плетизмограмму первого преобладающего над всеми типа (рис. 1). Иначе говоря, плетизмограммы второго и третьего типа не являются стабильными и для данного лица в некоторых наших опытах чередуются с плетизмограммами первого типа.

2. Отрицательный характер плетизмограммы в начале мышечного напряжения возможно объяснить возбуждением симпатической нервной системы с ее вазоконстрикторным действием и учащением сердечного ритма.

3. Последующее превращение отрицательной плетизмограммы в положительную объясняется наступившим (при максимальном мышечном напряжении) сильным повышением кровяного давления, которое и производит механически расширение сосудистого ложа, или же двухфазным действием адреналина.

EINFLUSS DER WILLKÜRLICHEN MUSKELANSpanNUNG AUF DAS PLETHYSMOGRAMM

M. A. Menschikowa

Aus dem physio'ogischen Laboratorium (Vorst.: Prof.
J. A. Vetochin) des Medizinischen Instituts, Perm

1. Es werden drei Typen von Plethysmogrammen beschrieben, die an unermüdeten Menschen aus verschiedenen Berufsgruppen gewonnen wurden. Bei ein und derselben Person kann man zu verschiedenen Zeitpunkten Plethysmogramme des 1., am häufigsten auftretenden Typs beobachten. Anders gesagt, sind Plethysmogramme des 2. und 3. Typs nicht stabil und können bei der betreffenden Versuchsperson in einem Teil von unseren Versuchen mit Plethysmogrammen des 1. Typus abwechseln.

2. Der negative Charakter des Plethysmogramms am Anfang der Muskelspannung lässt sich erklären durch die Erregung des sympathischen Nervensystems und die damit verbundenen Gefässverengung und Erhöhung der Herzschlagfrequenz.

3. Der darauffolgende Übergang von negativen ins positive Plethysmogramm ist verursacht durch die bei maximaler Muskelanspannung eintretende starke Blutdruckerhöhung, die eine mechanische Erweiterung der Blutgefässe zur Folge hat.

ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ У ЧЕЛОВЕКА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТЕ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ И СОЛНЕЧНОЙ РАДИАЦИИ

*В. С. Раевский*Из отдела физиологии (зав. В. И. Башмаков)
Центральной научно-исследовательской лаборатории гигиены труда на ж.-д. транспорте

Поступила в редакцию 11.V.1937 г.

Поддержание температуры тела на одном уровне при повышении наружной температуры воздуха имеет свои границы. По данным Маршака и Давыдова (1), в зависимости от относительной влажности эта граница колеблется от 30—31 до 40°.

При тяжелой работе верхняя граница наружной температуры, при которой возможно сохранение теплового равновесия, еще ниже. Маршак (1) указывает, что при работе в течение 10—15 минут (подъем и опускание груза в 20 кг на 0,5 и 15 раз в 1 минуту) оптимальными условиями были 12—14° при средней влажности. При более высокой температуре указанная работа вызывала усиленное потение и повышение температуры тела.

Christensen (2) показал, что при температуре воздуха в 19—21° тяжелая мышечная работа на эргометрическом велосипеде в течение 30 минут вызывает повышение температуры тела до 38°.

Шевелюхин (3) отмечает, что спустя 15 минут пребывания в камере (температура 50°, влажность 29%), температура тела у человека повышается, поднимаясь к концу опыта с 36,6° до 38,6°; длительность пребывания для мужчин равнялась 2—3,5 часам, для женщин 1,25—2,25 часа. Пульс после 15 минут пребывания в камере повышался на 15 ударов в минуту, а к концу опыта доходил до 124—162 ударов.

Маршак указывает, что пребывание человека в экспериментальной камере при температуре 31—40° и 85—30% относительной влажности вызывает уменьшение кровяного давления и учащение пульса.

Стожкова-Гольдфарб (4) отмечает, что после производственной работы при температуре от 15 до 25° температура тела повышалась на 0,9°.

Задачей настоящего исследования было установление длительности пребывания и выполнения работы в противогазе и комбинезоне в условиях высокой температуры и солнечной радиации.

Пребывание в противогазе и защитном костюме в покое при комнатной температуре возможно до 8 часов и более; при этом не отмечается изменения ни со стороны дыхания и газообмена, ни со стороны сердечно-сосудистой системы [Раевский и Атлетова (5)].

Выполнение физической работы с затратой энергии от 4,39 до 7,48 б. кал в 1 минуту в противогазе и комбинезоне при температуре 13—17° в опытах Глеккеля продолжалось до 2—2,5 часов и даже свыше 3 часов. При этом отказа от дальнейшей работы большей частью не было. С увеличением температуры наружного воздуха длительность работы уменьшилась [Глеккель (6)].

Пребывание человека в противогазе и защитном костюме при высокой наружной температуре отягощается нарушением нормальных процессов терморегуляции организма вследствие воздухо непроницаемости материи комбинезона.

Наши исследования проведены на 4 здоровых мужчинах в возрасте от 26 до 40 лет. Всего проведено 35 опытов.

Мы проводили измерение температуры наружной поверхности костюма, температуры воздуха под комбинезоном, температуры тела, счет пульса и дыхания¹. Одновременно мы регистрировали температуру наружного воздуха и отмечали величину солнечной радиации. Цифровые величины солнечной радиации мы получали из актиометрической лаборатории Тимирязевской сельскохозяйственной академии, недалеко от которой проводились исследования.

Для измерения температуры наружной поверхности костюма на спине из материи комбинезона был нашит карманчик, куда вставлялся термометр. Таким образом, мы устраняли непосредственное влияние солнечных лучей на термометр. Показания термометра в данном месте мы условно приняли за температуру наружной поверхности костюма. Для измерения температуры воздуха межкостюмного пространства мы помещали термометр, заключенный в цилиндр из дерева, между бельем испытуемого и внутренним слоем защитной одежды. Применяемый нами цилиндр имел решетчатые стенки, что обеспечивало свободное омывание термометра воздухом межкостюмного пространства.

Наши исследования показали, что температура межкостюмного пространства спустя некоторое время (от 10 минут и больше) от начала пребывания испытуемого в защитном костюме всегда выше, чем температура наружного воздуха; при этом разница между температурой воздуха межкостюмного пространства и температурой наружного воздуха увеличивается с увеличением солнечной радиации.

Таблица 1

№ опыта	Солнечная радиация в кал/мин на 1 см ²	Температура воздуха межкостюмного пространства в °C	Температура наружного воздуха в °C	Время от начала пребывания в костюме в минутах
1	—	22,8	15,5	10
2	—	22,5	15,5	20
3	—	23,8	15,5	50
4	0,44	26,4	21,0	30
5	0,85	34,0	23,8	12
6	0,88	32,2	21,4	20
7	0,97	35,3	22,9	40

При пребывании человека в противогазе и защитном костюме температура воздуха межкостюмного пространства зависит от количества тепла, отдаваемого телом, а также от температуры наружного воздуха и солнечной радиации. С повышением температуры наружного воздуха и при воздействии солнечной радиации температура воздуха межкостюмного пространства значительно увеличивается и приближается к температуре человеческого организма.

Исследования пульса, проведенные спустя 20—30 минут пребывания в противогазе и защитном костюме в покое при температуре от 20° и выше и при солнечной радиации от 0,76—0,99 кал в 1 минуту, показали учащение на 10—15% по сравнению с покоем без противогаза и защитного костюма при тех же метеорологических условиях. Дыхание при этом не изменялось или в некоторых случаях незначительно учащалось (на 2 дыхания в 1 минуту).

Дальнейшие исследования были проведены при выполнении физической работы, в которой наши испытуемые были хорошо тренированы. Работа состояла в перебрасывании угля лопатой. Эта работа в обычных условиях ее выполнения характеризуется затратой энергии в 8,5—10 б. кал в 1 минуту². При выполнении этой же работы в противогазе и защитном костюме затрата энергии в 1 минуту равнялась 6,5—7 б. кал (работа протекала менее интенсивно).

Работа по перебрасыванию угля в обычных условиях прерывается короткими интервалами для отдыха, причем эти интервалы рабочие устраивают произвольно. При работе в противогазе и защитном про-

¹ В исследовании температуры воздуха под комбинезоном и температуры тела принимал участие д-р А. А. Дмитриевский.

² Определение затраты энергии было произведено по методу Галдан-Дугласа.

тидохимическом комбинезоне (в наших опытах) рабочие также произвольно устраивали короткие перерывы; примерно через 1—2 минуты работы следовал отдых в течение 2 минут, а иногда и больше. Работа продолжалась до отказа испытуемого. Полученные изменения температуры наружной поверхности и костюма, температуры воздуха межкостюмного пространства и тела за время работы показаны на рис. 1 и 2.

Рассматривая рис. 1, мы видим, что при наружной температуре в $23,8^{\circ}$ и при солнечной радиации в $0,85$ кал в 1 минуту температура наружной поверхности костюма была $29,2^{\circ}$ и температура межкостюмного пространства — 34° .

На 13-й минуте начинается работа, прерываемая отдыхами. Спустя 38 минут от начала пребывания в костюме параллельно увеличению температуры наружного воздуха и солнечной радиации увеличивалась температура наружной поверхности костюма (до $34,0^{\circ}$) и воздуха межкостюмного пространства (до $34,4^{\circ}$). Спустя 58 минут, несмотря на то, что температура наружного воздуха и величина солнечной радиации не изменились, температура поверхности костюма увеличилась до $34,4^{\circ}$, а температура воздуха межкостюмного пространства — до $35,0^{\circ}$.

Рассматривая рис. 2, мы видим, что температура тела испытуемого в 11 час. 07 мин. была $36,0^{\circ}$. Спустя 23 минуты пребывания в покое в противогазе и комбинезоне при температуре наружного воздуха в 29° и при солнечной радиации в $0,94$ кал в 1 минуту температура тела повысилась до $36,8^{\circ}$. При этом температура межкостюмного пространства была $36,0^{\circ}$.

Дальше следовала работа испытуемого, и мы видим, что при незначительном увеличении наружной температуры и солнечной радиации повышалась также и температура воздуха подкостюмного пространства; температура тела испытуемого тоже повышается и к концу опыта (на 54-й минуте) доходит до $38,6^{\circ}$.

В результате непрерывного получения тепла воздухом межкостюмного пространства от тела и от внешних факторов (наружная температура и солнечная радиация) температура воздуха межкостюмного пространства приближается к температуре тела.

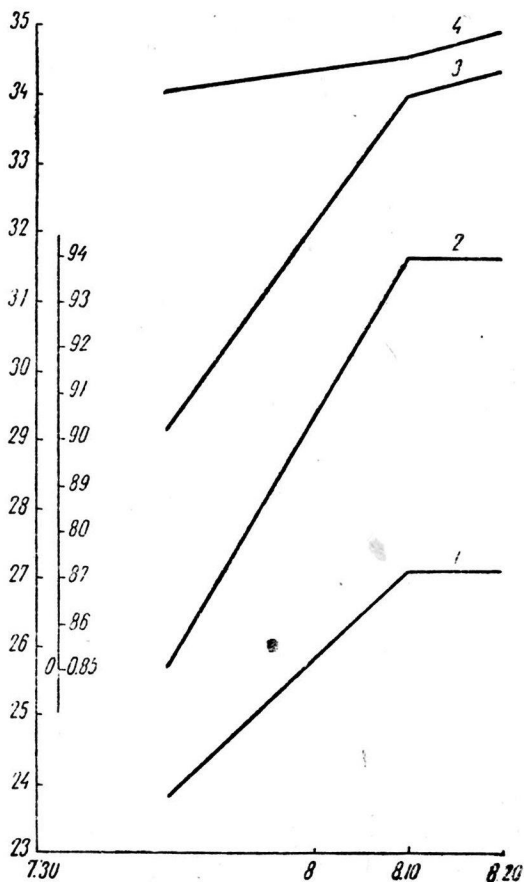


Рис. 1. По абсциссе — текущее время; по ординате — данные температуры (наружная шкала); внутренняя шкала по ординате — данные солнечной радиации. 1 — температура наружного воздуха; 2 — солнечная радиация в кал/мин.; 3 — температура наружной поверхности костюма; 4 — температура межкостюмного пространства

Это обстоятельство уменьшает отдачу телом тепла и вызывает перегревание тела. В наших опытах при повышении температуры воздуха межкостюмного пространства до 35° и выше мы имели повышение температуры тела и отказ испытуемых от дальнейшей работы. Одновременно с этим мы отмечали и резкие изменения со стороны дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Моменту отказа от дальнейшей работы во многих случаях соответствовала сильная одышка. После прекращения работы нами отмечалось частое дыхание (30—36 раз в 1 минуту). Пульс в это время был неправильный, аритмичный (120—130 ударов в 1 минуту).

У 3 наших испытуемых после прекращения работы мы отмечали альтернацию пульса.

При работе наших испытуемых пульс учащался до 110—130 в 1 минуту. Большого учащения пульса после работы, какое, например, отмечает Глеккель, мы не наблюдали. Возможно, это объясняется тем, что наши испытуемые работали в течение коротких периодов, прерываемых отдыхом. Обычно после каждого отрезка работы пульс быстро (в течение 3 минут) возвращался к цифрам покоя. Исследуя пульс сразу после отказа от дальнейшей работы, мы в 50% случаев отмечали альтернацию. Так, например, пульс в 1-ю минуту после прекращения и отказа от дальнейшей работы (рис. 3) был 120, во 2-ю мину-

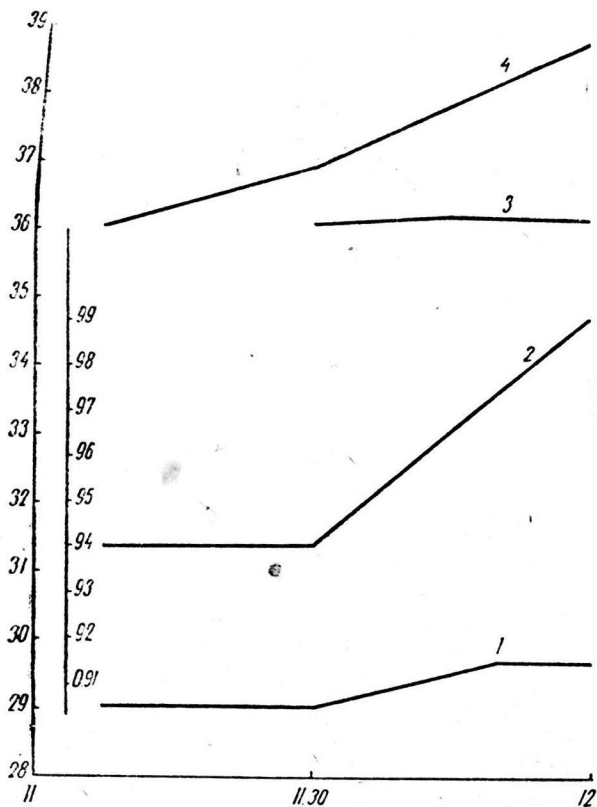


Рис. 2. По ординате—данные температуры (наружная шкала), по абсциссе — текущее время в часах (внутренняя шкала—данные солнечной радиации). 1—температура наружного воздуха; 2—солнечная радиация в кал/мин.; 3—температура межкостюмного пространства; 4—температура тела

ту — 54, в 3-ю — 104. Полное восстановление пульса до цифр покоя при этом затягивалось до 10—15 минут. На протяжении восстановления мы наблюдали значительные колебания — то урежение, то учащение пульса. Такое состояние — быстрый переход от частого к редкому и от редкого к частому пульсу — указывает на явление альтернации и, следовательно, на ослабление сердечной мышцы.

Следует также отметить, что после работы в противогазе и комбинезоне мы всегда отмечали у наших испытуемых резкое уменьшение становой силы, в то время как после такой же работы в нормальных условиях станова сила была всегда больше, чем до работы. Уменьшение веса за время работы доходило до 1,5 кг, очевидно, за счет потери воды потоотделением.

В процессе работы в противогазе и комбинезоне со стороны испытуемых мы имели следующие субъективные жалобы: тошнит, стучит в висках, тяжесть под ложечкой и к моменту отказа от дальнейшей работы головокружение, темно в глазах, тянет ко сну. При этом мы наблюдали зевоту. При наших исследованиях испытуемые могли выполнять работу при наружной температуре в $23,5\text{--}29^\circ$ и при солнечной радиации около 1 кал в течение 30—45 минут, причем время фактической работы составляло около 10—15 минут. Остальное время (30—45 минут) занимали короткие перерывы для отдыха.

Следует отметить, что длительность фактической работы была больше тогда, когда перерывы для отдыха были чаще. Общее время пребывания (предварительный покой + работа) в противогазе и комбинезоне равнялась примерно 1 часу, пребывание же в покое при указанных условиях и солнечной радиации было возможно до 2 часов.

Иногда альтернация пульса, а также жалобы на головокружение, сонливость и т. п., что соответствовало моменту отказа от дальнейшей работы, отмечались нами раньше, чем следовал отказ от работы. Мы отводили в этих случаях наших испытуемых в тень, имея в виду дать отдых без снятия противогаза и затем продолжать работу. В первый момент мы имели субъективные показания испытуемых, что им легче и лучше. Однако объективные признаки (альтернация, частое дыхание и др.) не подтверждали благотворного действия пребывания в тени и спустя несколько минут следовал отказ испытуемых от дальнейшей работы и требование снять противогаз и костюм.

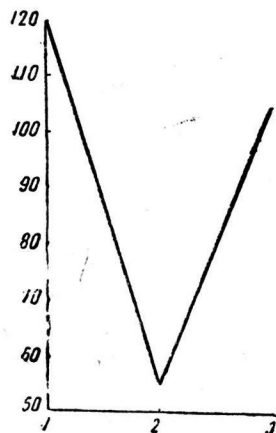


Рис. 3. Пульс после работы. По ординате — пульс, по абсциссе — время в минутах

В ы в о д ы

1. При работе в защитном костюме в обстановке высокой наружной температуры и повышенной солнечной радиации, создаются условия, ведущие к нарушению нормального хода терморегуляции человеческого организма.

2. Пребывание человека в покое в защитном костюме при наружной температуре от 22 до 29° и при солнечной радиации около 1 кал в 1 минуту возможно до 2 часов. Выполнение исследованной нами физической работы в защитном костюме возможно до 30—45 минут, причем время собственно физической работы равняется 10—15 минутам.

Режим работы, состоящий из коротких периодов работы, чередующихся с периодами отдыха, нужно признать более целесообразным, так как при этом мы в сумме наблюдали наибольшую длительность работы и большее количество выполненной производительной работы.

3. В результате пребывания и работы человека в защитном костюме происходит большое выделение пота и уменьшение в весе. Становая сила после работы в защитном костюме падает.

4. Пребывание в покое около 30 минут в защитном костюме при высокой наружной температуре и солнечной радиации отражается на учащении пульса в среднем на 14%. Работа в защитном костюме при высокой наружной температуре и солнечной радиации вызывает аль-

тернацию пульса, сопровождающуюся нечастым дыханием (18—22 в 1 минуту) в одних случаях, и неправильную аритмию с частым дыханием (30—32—36 в 1 минуту) в других случаях.

5. Граница предела пребывания в защитном костюме характеризуется следующими субъективными и объективными признаками: головокружение, потемнение в глазах, сонливость, зевота, альтернация или аритмия пульса и частое дыхание. Отдых в защитном костюме после отказа испытуемых от дальнейшей работы не дает восстановления работоспособности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маршак М. Е., Метеорологический фактор как профгигиеническая проблема, Гострудиздат, V, в. II, 1930.—2. Christensen, Arbeitsphysiol., 4, 154, 1931.—3. Шевелюхин Д. А., Труды Института по изучению профессиональных болезней им. Обуха, в. I, стр. 314, 1934.—4. Стожкова-Гольдфарб Н. Ф., Труды Ленинградского института охраны труда, I, в. 1 и 2, 1927.—5. Атлетова З. Г. и Раевский В. С., Физиологический журнал СССР, XXI, 255, 1936.—6. Глекель М. С., Физиологический журнал СССР, XX, 611, 1936.

DIE TEMPERATURREGULATION BEIM MENSCHEN WÄHREND ANSTRENGENDER KÖRPERARBEIT UNTER DEN VERHÄLTNISSEN HOHER AUSSENTEMPERATUR UND SONNENSTRAHLUNG

W. S. Rajewsky

Aus d. Physiologischen Laboratorium (Verst.: W. I. Baschmakow) d. Zentralen Forschungslaboratorium f. Arbeitshygiene im Eisenbahndienst

1. Bei erhöhter Aussentemperatur und starker Sonnenstrahlung werden durch Körperarbeit in Schutzkleidung Verhältnisse geschaffen, die den normalen Verlauf der Temperaturregulation im menschlichen Organismus stören.

2. In der Ruhe kann der Mensch bei einer Aussentemperatur von 22—29° und einer Sonnenstrahlung von 1 Cal.-Min. 2 Stunden lang in der Schutzkleidung verweilen. Die bei unseren Versuchen angewendete körperliche Arbeit wird in Schutzanzug während 30—45 Minuten ertragen, wobei die eigentliche Arbeitsleistung 10—15 Minuten dauert.

Ein Arbeitsregime, bei dem kurze Arbeitsperioden mit Ruhepausen abwechseln, ist als das zweckmässigste zu betrachten, da wir dabei eine längere summarische Arbeitsdauer und eine höhere Nutzleistung beobachten konnten.

3. Als Folge der Arbeit im Schutzanzug kommt es bei der Versuchsperson zu stärkerer Schweissabsonderung und zu Gewichtsverlust. Die Standkraft ist nach körperlicher Arbeit in der Schutzkleidung erniedrigt.

4. Durch etwa 30 Minuten langes Verweilen im Schutzanzug in Ruhelage bei höher Aussentemperatur und starker Sonnenstrahlung wird die Pulsfrequenz durchschnittlich um 14 % erhöht. Arbeit im Schutzanzug bei hoher Aussentemperatur und starker Sonnenstrahlung führt bald zum Auftreten von Pulsus alternans, der mit langsamer Atmung (18—22 Atemzüge pro 1 Min.) einhergeht, bald zu unregelmässiger Arythmie mit erhöhter Atmungsfrequenz.

5. Die Grenze der Aufenthaltsdauer im Schutzanzug ergibt sich aus den folgenden subjektiven und objektiven Symptomen: Schwindel, Dunkelwerden vor den Augen, Somnolenz, Gähnen, Alternans oder Pulsarythmie, frequente Atmung. Durch Ausruhen im Schutzanzug nach dem Verweigern weiterer Arbeitsleistung lässt sich die Arbeitsfähigkeit nicht wiederherstellen.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ В РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНАХ МОРСКИХ СВИНОК ПОСЛЕ МЫШЕЧНОЙ РАБОТЫ

Н. С. Савченко и А. П. Уринсон

Из биохимического отделения
(зав. — проф. Г. Е. Владимиров) отдела
общей физиологии (зав. — проф. К. М. Быков)
Ленинградского филиала ВИЭМ

Поступила в редакцию 28.VI. 1937 г.

1

Изучение изменений молочной кислоты крови при физической работе у различных авторов дало очень разноречивые результаты. Например, Hill, Long и Lupton (1924) находили в крови у людей при скоростном беге в течение 36 секунд величины 220—240 мг% и даже больше.

Владимиров, Дмитриев и Уринсон (1933), исследуя кровь собак после повторного бега в третбане, нашли прогрессивное падение молочной кислоты от одного бега к другому. После нескольких повторений 5-минутного бега с 5-минутными промежутками отдыха между ними уровень молочной кислоты в крови у собак снижался до исходных величин и иногда даже ниже. Наконец, Конради, Марголина, Понугаева и Слоним (1935) нашли у людей при подъеме на скамейку с паузами между подъемами в 2 секунды уменьшение молочной кислоты в крови по сравнению с исходными величинами. Это уменьшение доходило до 50% в первые 2 минуты после прекращения работы. Из этих примеров видно, что простой зависимости (принимавшейся раньше) между величиной совершаемой работы и повышением уровня молочной кислоты в крови нет. Отсутствие такой зависимости может истолковываться или тем, что химия крови недостаточно хорошо отражает химические изменения в мышцах, или тем, что накопление молочной кислоты в мышцах зависит от особых условий, при которых совершается работа. Владимиров, Дмитриев и Уринсон (1933) придерживаются второй точки зрения и склонны рассматривать снижение уровня молочной кислоты в крови как следствие изменения химической динамики мышц при повторной мышечной работе. Это изменение заключается либо в частичном переходе на углеводные источники энергии, либо в выключении молочной кислоты как промежуточной фазы обмена. Конради, Марголина, Понугаева и Слоним, анализируя факт снижения уровня молочной кислоты в крови после совершения дозированной работы, также делают следующий вывод: «Если молочная кислота крови и мышц находится в состоянии диффузионного равновесия, то причина уменьшения молочной кислоты в крови есть уменьшение молочной кислоты в мышцах». Наконец, Margaria Edwards и Dill (1933) выдвигают теорию лактацидного обмена при не очень напряженной мышечной работе.

Задачей настоящей работы являлось выяснение следующих вопросов: 1) достаточно ли хорошо кровь отражает сдвиги в содержании молочной кислоты в мышцах до и после мышечной работы и 2) каково при этом распределение молочной кислоты в различных органах тела.

2. Методика и постановка опытов

Опыты производились на морских свинках, которые были выбраны в качестве объектов по следующим причинам. Во-первых, они хорошо бегают в колесе, затем они достаточно малы, что позволяет быстро рассечь их тело и фиксировать при помощи жидкого воздуха их органы, и, наконец, величина их органов дает возможность делать параллельные определения молочной кислоты. Бег совершался в портативном колесе-третбане (конструкция Савченко), откуда через определенный промежуток времени свинки выпадали на площадку и через 2—3 секунды после бега подвергались препаровке. Для быстрого забора органов был применен циркуляционный нож (Савченко). В течение 1 минуты отделялась голова, из шейных сосудов во взвешенный с гидратом окиси цинка бюкс забиралась кровь, вынималось сердце и печень (в некоторых опытах также и легкие, почки и селезенка) и отделялась лапа. Голова, лапа и внутренние органы фиксировались жидким воздухом. Мозг, мышцы и органы растирались в порошок, который еще в замороженном виде переносился во взвешенный бюкс с гидратом окиси цинка.

Осаждение белков производилось гидратом окиси цинка в соотношениях, указанных Владимиром, Дмитриевым и Уринсон (1932), осаждение углеводов — по van Slyke, определение молочной кислоты — по Friedemann, Cotonio и Shaffer.

3

Нами были поставлены три основные серии опытов:

1. Определение молочной кислоты в покое под уретановым наркозом.
2. Определение молочной кислоты после длительного (25—30 минут) бега со скоростью 0,82 км в 1 час.
3. Определение молочной кислоты после кратковременного бега (5—6 минут).

Кроме этого, были поставлены контрольные опыты: а) для выяснения влияния уретанового наркоза на образование молочной кислоты в мозгу и б) для выяснения влияния величины промежутка времени, протекающего от начала операции до забора мышцы, на образование молочной кислоты в мышце.

Первая серия опытов. В первой серии опытов производилось определение молочной кислоты в крови и органах морских свинок.

Таблица 1. Содержание молочной кислоты в крови и некоторых органах морских свинок под уретановым наркозом (в мг%)

Дата	Печень		Кровь		Сердце		Мышцы		Мозг	
	время взятия пробы после отсечения головы	молочная кислота в мг%	время взятия пробы после отсечения головы	молочная кислота в мг%	время взятия пробы после отсечения головы	молочная кислота в мг%	время взятия пробы после отсечения головы	молочная кислота в мг%	время взятия пробы после отсечения головы	молочная кислота в мг%
2.I.1935 г.	0,8 мин.	9,7	0,16 мин.	33,5	0,7 мин.	36,0	0,9 мин.	63,5	0,06 мин.	62,2
8.I	0,5 »	17,3	0,35 »	20,4	0,9 »	42,8	0,5 »	71,3	0,15 »	61,8
8.I	1,0 »	14,2	0,35 »	18,5	0,7 »	48,3	0,1 »	42,5	0,2 »	65,5
14.I	0,62 »	13,4	0,26 »	19,1	0,5 »	24,8	0,05 »	30,1	0,04 »	49,0
14.I	0,38 »	14,3	0,10 »	17,0	0,32 »	33,9	0,48 »	43,4	0,03 »	56,8
Среднее .	—	13,8	—	21,7	—	37,2	—	50,2	—	59,1

нок, находившихся под уретановым наркозом. 10% раствор уретана вводился под кожу живота из расчета 2,5 г уретана на 1 кг живого веса.

Из таблицы видно, что у морских свинок, подвергавшихся уретановому наркозу, наибольшая концентрация молочной кислоты отмечается в мозгу (в среднем 59 мг%), затем в скелетной мышце (50,2 мг%), в мышце сердца (37,2 мг%), в крови (27,1 мг%) и наименьшая — в печени (13,8 мг%). Обращает на себя внимание то обстоятельство, что сердечная мышца, продолжавшая сокращаться вплоть до погружения ее в жидкий воздух, содержит меньше молочной кислоты, чем покоящаяся скелетная мышца. Следует также отметить, что содержание молочной кислоты в крови у животного, находящегося в относительном покое, оказалось в наших опытах значительно меньше, чем в других органах, исключая печень.

Вторая серия опытов заключалась в определении молочной кислоты после бега в колесе в течение 25—30 минут; при этом достигалось изнеможение животного.

Таблица 2. Содержание молочной кислоты в крови и некоторых органах морской свинки после мышечной работы (бег в колесе до изнеможения) (в мг%)

Д а т а	Печень	Кровь	Сердце	Мышца	Мозг
26.XI.1934 г.	68,3	119,8	160,8	211,1	80,9
3.XII	87,2	118,6	162,0	228,0	86,0
8.XII	122,9	197,8	181,2	155,8	115,8
14.XII	62,6	130,0	129,5	136,6	75,2
26.XII	66,1	157,5	159,9	173,0	95,8
Среднее . .	81,4	144,7	158,7	181,3	90,5

Результаты опытов показали (табл. 2), что после бега до изнеможения происходит нарастание содержания молочной кислоты в крови и в исследованных нами органах; при этом наибольшая концентрация молочной кислоты отмечается не в мозгу, а в скелетной мышце, затем по высоте уровня молочной кислоты следует сердечная мышца, кровь, мозг и печень. Содержание молочной кислоты в мозгу при этом возрастает сравнительно с состоянием покоя незначительно.

Таблица 3. Содержание молочной кислоты в крови и некоторых органах морских свинок после кратковременного (5—6-минутного) бега в колесе (в мг%)

Дата	Печень	Кровь	Сердце	Мышцы	Мозг	Легкие	Почки	Селезенка
5.V.1935 г	41,9	85,5	110,8	99,5	63,8	56,2	62,8	81,0
10.V . . .	46,0	103,4	121,4	89,9	52,9	72,1	95,9	65,2
22.IX . .	46,5	90,5	101,5	142,5	57,0	—	—	—
22.IX . .	49,5	130,0	89,0	157,8	64,7	—	—	—
4.X . . .	32,2	76,6	79,8	78,0	61,1	—	—	—
4.X . . .	38,1	90,1	81,6	87,1	55,6	—	—	—
26.I . . .	68,2	—	151,8	95,4	—	—	—	—
26.I . . .	24,8	—	56,0	61,5	—	—	—	—
26.I . . .	59,5	—	68,0	121,6	—	—	—	—
23.IV . .	22,9	—	45,6	46,2	—	—	—	—
Среднее	43,0	96,0	90,6	98,0	59,2	—	—	—

Третья серия опытов. Исследовалось содержание молочной кислоты в органах после кратковременного (5—6-минутного) бега. Результаты даны в табл. 3.

Под влиянием кратковременного бега также происходило увеличение содержания молочной кислоты в тканях. Это увеличение было значительно меньше, чем в предыдущей серии опытов. Интересно отметить то обстоятельство, что при кратковременной мышечной работе прирост молочной кислоты в сердце выражен не меньше, а в ряде случаев даже больше, чем в скелетных мышцах. В некоторых случаях уровень молочной кислоты в сердечной мышце достигает уровня ее в скелетной мышце, а в 4 случаях даже превосходит его. Напротив, в головном мозгу увеличения молочной кислоты при кратковременной работе почти нет. Прирост молочной кислоты в печени значительно меньше, чем в опытах с бегом до изнеможения.

Определяя содержание молочной кислоты у морских свинок, находившихся под уретановым наркозом, мы столкнулись с фактом довольно высокого его уровня в мозгу. Возник вопрос, не является ли уретановый наркоз причиной повышенного содержания молочной кислоты в мозгу. В то же время следовало выяснить, как может влиять на содержание молочной кислоты в мозгу способ взятия и фиксации мозга. Для решения этих вопросов были поставлены контрольные опыты. Морские свинки обезглавливались без применения наркоза. Из таблицы видно, что уровень молочной кислоты в мозгу у морских свинок, декапитированных без применения наркоза, несколько выше, чем при уретановом наркозе (табл. 4, гр. 1 и 2). Возможно, что это небольшое повышение случайного характера, но не исключена вероятность и того, что в момент декапитации центральная нервная система ненаркотизированных животных приходит в сильное возбуждение, которое, как показали опыты Е. А. Владимировой (1935 г.) на мышах, вызывает отчетливое повышение молочной кислоты в мозгу. Отсюда можно сделать заключение, что, повидимому, нормальный уретановый наркоз не вызывает повышения содержания молочной кислоты в мозгу.

Таблица 4. Содержание молочной кислоты в мозгу при различных условиях взятия мозга (в мг%)

Декапитация		Децеребрация		
1	2	3	4	5
без уретана	нормальный уретановый наркоз	нормальный уретановый наркоз	недостаточный уретановый наркоз	глубокий наркоз, приводящий к смерти
65,2	62,2	44,2	55,3	158,0
60,1	61,8	55,1	61,0	140,3
76,3	65,5	72,3	63,5	166,3
72,5	49,0	44,7	72,0	162,0
67,8	56,8	42,3	98,0	173,9
—	—	41,2	—	158,9
—	—	42,0	—	124,9
—	—	—	—	94,5
—	—	—	—	81,2
—	—	—	—	197,8
—	—	—	—	93,4
—	—	—	—	85,0
Среднее 68,4	59,1	48,8	70,0	144,7

Второй вопрос — это вопрос о способе взятия мозга. В наших опытах морская свинка обезглавливалась и голова целиком опуска-

лась в жидкий воздух. Можно предполагать, что при этом затягивается процесс промораживания мозга, защищенного черепной коробкой, покрытой тканями и шерстью. Недостаточно быстрая фиксация мозговой ткани может привести к аноксемии, что связано с повышенным образованием молочной кислоты (Mayer, 1928; Cobet, 1929; Jungmann и Kimmelstiel, 1929; Haldi, 1932, и др.). Для выяснения того, насколько велика допускаемая нами ошибка при применении декапитации, был поставлен ряд опытов с децеребрацией животных под уретановым наркозом. Для этого у спящего животного вскрывалась черепная коробка и мозг быстрым движением острой ложечки переносился в жидкий воздух (в течение 1—2 секунд).

Так как количество забранного таким образом мозга очень невелико (не больше 1 г), время его промораживания значительно сокращалось. Результаты этих опытов приведены в табл. 4, гр. 3 и 4. Из них видно, что уровень молочной кислоты в мозгу при децеребрации под нормальным уретановым наркозом в среднем несколько ниже (48,8 мг%), чем у декапитированных при тех же условиях морских свинок (59,1 мг%), и, следовательно, способ замораживания оказывает, повидимому, некоторое влияние на высоту определяемого содержания молочной кислоты в мозгу.

Проводя эти опыты, мы натолкнулись на явление различного действия уретана. В некоторых случаях мы получили у части животных очень быстрый и глубокий наркоз, часто приводивший их к смерти в течение 10—30 минут после впрыскивания при явлениях резко ослабленного дыхания. В мозгу этих животных оказалось очень высокое содержание молочной кислоты (табл. 4, гр. 5). Вероятно, благодаря более быстрой резорбции уретана, наступало отравление, сопровождавшееся резким ослаблением деятельности дыхательного центра, что вело к асфиксии животного, а последняя, как показали опыты Orskow (1932) с искусственной частичной асфиксией, ведет к накоплению молочной кислоты в тканях.

Следующая добавочная серия опытов была поставлена с целью выяснить, какое значение могло иметь для содержания молочной кислоты в мышце то обстоятельство, что от момента декапитации до

Таблица 5. Содержание молочной кислоты в крови и мышце в зависимости от различных промежутков времени, протекших от момента декапитации до момента забора мышцы (в мг%)

Дата	Молочная кислота			Примечание	Дата	Молочная кислота			Примечание
	кровь	мыш-ца I	мыш-ца II			кровь	мыш-ца I	мыш-ца II	
27.II	99,8	105,3	126,2	Порядок взятия: 1) голова, кровь; 2) первая лапа; 3) вторая лапа; бег до утомления	2.II. 1935	142,7	116,8	173,1	Порядок взятия: 1) первая лапа; 2) голова, кровь; 3) вторая лапа, кровь; бег до утомления
27.II	86,5	84,3	99,5		2.II	163,8	124,3	191,4	
9.III	79,2	109,9	107,8		2.II	141,8	—	107,8	
9.III	71,5	89,1	93,5		2.II	187,0	196,5	185,7	
9.III	75,5	105,2	95,9		14.II	186,5	187,0	138,3	
Среднее	82,5	98,8	104,6		14.II	138,9	140,2	149,4	
					14.II	137,4	141,0	142,0	
					Среднее	156,9	150,9	155,9	

момента фиксации жидким воздухом мышцы протекало в наших опытах в среднем 1—2 минуты. Были поставлены опыты в двух вариантах: 1) у животного, бегавшего в колесе до утомления, отсекалась голова, затем, через 2—3 секунды, — лапа и через 2 минуты — другая

лапа и 2) после бега отсекалась лапа, затем — голова и через 2 минуты — другая лапа.

Из данных табл. 5 видно, что в среднем разница в содержании молочной кислоты в мышцах лап, взятых в разное время после декапитации, невелика — около 6 мг%. В тех опытах, когда морские свинки обезглавливались сразу после бега, цифры для молочной кислоты ровнее и значительно ниже, чем в случаях отсекаания лапы у живой свинки. В этих последних обращают на себя внимание значительные колебания в обе стороны в содержании молочной кислоты в I и II мышцах и очень высокий уровень молочной кислоты в крови. Существенно, однако, то обстоятельство, что между содержанием молочной кислоты в мышце I и в мышце II разница оказывается незначительной, это позволяет сделать заключение, что полученные цифры для молочной кислоты в скелетной мышце при быстром заборе очень близки к тем, какие имеются *in vivo*.

Обсуждение материала

Результаты опытов, поставленных нами на морских свинках, показывают, что при мышечной работе кровь довольно хорошо отражает сдвиги в содержании молочной кислоты в исследованных тканях. Так как удавалось достигнуть большой быстроты в отношении забора тканей и фиксации их (в некоторых опытах от момента окончания бега до окончания забора протекало около 40 секунд), то можно предположить, что полученные данные довольно близко совпадают с величиной содержания молочной кислоты в интактном организме. Во всех опытах с бегом содержание молочной кислоты в тканях морской свинки сильно возрастало по сравнению со средними цифрами в покое. Наибольшее содержание молочной кислоты после бега оказывалось в мышце, наименьшее — в печени (Himwich, Chambers, Koskoff и Nahum, 1931). Himwich, Koskoff и Nahum (1929), исследуя кровь, притекающую к печени и оттекающую от нее, показали, что в печени происходит поглощение молочной кислоты из крови и образование из нее гликогена. Повышение содержания молочной кислоты в печени после бега зависит, повидимому, от того, что очень сильно повышается ее содержание в крови, скорость же ресинтеза изменяется недостаточно быстро.

Как уже отмечалось выше, работающая мышца сердца содержит меньше молочной кислоты, чем покоящаяся скелетная мышца. Этот факт согласуется с данными, полученными Clark, Stewart и Gaddie (1929 и 1931) на основании изучения обмена сердца, о том, что работа сердца происходит только в очень небольшой части за счет потребления углеводов. McGinty и Miller (1932), изучая кровь, протекающую через сердечную мышцу, нашли, что сердце в аэробных условиях потребляет молочную кислоту из крови в количествах, значительно больших, чем глюкозу. В анаэробных же условиях сердечная мышца не только понижает потребление молочной кислоты, но выделяет последнюю в кровь. Lovatt Evans с сотрудниками (1934) показали, что сердце при достаточном притоке кислорода поглощает молочную кислоту из крови в большом количестве и очень мало поглощает глюкозы. Наконец, Wertheimer (1932) на лоскутах сердца лягушки, заставляя лоскуты сокращаться с привешенным к ним грузом, нашел, что при небольших нагрузках мышца сердца не потребляет углеводов; если же величина груза превышает определенный предел, то начинается энергичное потребление глюкозы и выделение молочной кислоты в окружающую жидкость.

После бега в колесе содержание молочной кислоты в сердечной

мышце морских свинок в наших опытах чрезвычайно сильно возросло и приближалось во многих опытах к уровню ее в скелетной мышце. Повидимому, с одной стороны, здесь имеется некоторая кислородная недостаточность, а с другой — при напряженной мышечной работе увеличивается растяжение мышцы сердца, что влечет за собой переход на углеводные источники энергии.

Останавливают внимание высокие цифры молочной кислоты в мозгу в покое. В наших опытах было получено в среднем 59,5 мг%, считая все опыты: с наркозом и без наркоза и с декапитацией и децеребрацией. При этом в различных опытах наблюдались большие колебания от 41,2 до 98,0 мг%. Литературные данные по вопросу содержания молочной кислоты в мозгу весьма разноречивы. Maуer (1928), определяя молочную кислоту в мозгу кошек, собак и телят (забор мозга у телят производился на бойне, у кошек — под эфирным наркозом при перевязанных подключичных артериях; у собак череп вскрывался и забирался мозг), нашел ее в количестве от 142 до 270 мг%. Сам автор объясняет эти высокие цифры возможной аноксемией. McGinty и Gesell (1927—28) в мозгу у собак нашли около 72 мг% молочной кислоты и нарастание ее после декапитации в количестве 1 мг% в 3 секунды; Haldi (1932—33) в мозгу собак нашел в среднем 54—65,7 мг% молочной кислоты. Владимирова в строгих условиях эксперимента с замораживанием мозга в течение нескольких секунд после декапитации получала у мышей в среднем около 40 мг% молочной кислоты. В литературе имеются опыты, когда в мозгу определялось незначительное содержание молочной кислоты. Так, Haldi Ward и Woo (1927—28), определяя молочную кислоту в различных участках мозга кролика, нашли в больших полушариях 13,5 в мозжечке — 21,0, в среднем мозгу — 28,5 и в продолговатом мозгу — 40 мг% ее содержания. Также Cobet (1929) в мозгу у кроликов под влиянием уретанового наркоза нашел 14,7—15 мг% молочной кислоты, причем по кривой нарастания рассчитывал найти содержание молочной кислоты в мозгу у живого кролика ниже 10 мг%. Cobet полагает, что высокие цифры, получаемые различными авторами, зависят от метода взятия мозга, так как молочная кислота в мозгу чрезвычайно быстро накапливается при малейшем изменении в снабжении его кислородом. Мы (Уринсон) проделали также несколько опытов на кроликах, следуя методике Cobet, но получили данные порядка 40 мг%. В наших опытах на морских свинках мозг фиксировался жидким воздухом через 2—3 секунды после декапитации, и трудно предположить, чтобы за этот промежуток времени произошло такое значительное (в 25—30 мг%) нарастание молочной кислоты.

Таким образом, на основании наших опытов мы склоняемся к заключению, что в головном мозгу морской свинки содержание молочной кислоты составляет величину, близкую к той, какую находила Е. А. Владимирова у мышей, т. е. порядка 40—50 мг%.

После продолжительного бега в колесе мы нашли увеличение молочной кислоты в мозгу у морских свинок. Это увеличение можно в первую очередь отнести за счет повышения содержания молочной кислоты в крови, омывающей мозг. Кроме того, не исключена возможность, что при продолжительном беге ухудшается снабжение мозга кислородом, аноксемия же мозга влечет за собой накопление молочной кислоты. То обстоятельство, что при более кратком беге возрастание молочной кислоты в мозгу очень незначительно, говорит или о медленности проникновения молочной кислоты из крови в мозг, или, что еще более вероятно, о потреблении молочной кислоты мозговой тканью.

Выводы

1. Содержание молочной кислоты в крови морских свинок после мышечной работы хорошо отражает сдвиги уровня молочной кислоты в сердце и в скелетной мышце.

2. Мышца сердца морской свинки, находящейся в покое, содержит меньше молочной кислоты, чем скелетная мышца. Увеличение содержания молочной кислоты в сердечной мышце при физической работе зависит, повидимому, от перехода на углеводные источники энергии.

3. Сравнительно низкий уровень молочной кислоты в печени указывает на ее роль в устраниении молочной кислоты из крови.

4. Увеличение содержания молочной кислоты в головном мозгу при мышечной работе незначительно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hill, Long and Lupton, Proc. Roy. Soc., 96, 438, 1924, цит. по Hill, Muscular activity, Baltimore, 1926.—2. Владимиров, Дмитриев и Уринсон, Физиол. журн., XVI, 139, 1933.—3. Конради, Марголина, Понугаева и Слоним, Физиол. журн., XVIII, 479, 1935.—4. Margaria, Edwards and Dill, Amer. Journ. Physiol., 106, 689, 1933.—5. Владимиров, Дмитриев и Уринсон, Лаб. практ., № 8, 1932.—6. Friedemann, Cotonio and Schaffer, Journ. Biol. Chem., 73, 335, 1927.—7. Владимирова, Рукопись, 1935.—8. Mayer, Arch. exp. Path. u. Pharm., 134, 218, 1928.—9. Cobet, Naun. Schmied. Arch., 145, 140, 1929.—10. Jungmann u. Kimmelstiel, Bioch. Ztschr., 212, 1929.—11. Haldi, Am. Journ. Physiol., 101, 469, 1932.—12. Orskov, Bioch. Ztschr., 245, 239, 1932.—13. Himwich, Chambers, Koskoff and Nahum, Journ. Biol. Chem., 90, 417, 1931.—14. Himwich, Koskoff and Nahum, Journ. Biol. Chem., 85, 571, 1929—1930.—15. Clark, Gaddie and Stewart, Proc. of the R. Soc. Ed., 50, 237, 1929—1930.—16. Clark, Gaddie and Stewart, Journ. of Physiology, 72, 443, 1931.—17. McGinty and Miller, Am. Journ. of Physiol., 101, 76, 1932.—18. Lovatt Evans, De Graff, Kosaka, Mackenzie, Murphy, Vacek, Williams and Joung, Journ. Phys., 80, 21, 1934.—19. Wertheimer, Pflüg. Arch., 229, 744, 1932.—20. McGinty a. Gesell, Am. Journ. Physiol., 75, 70, 1928.—21. Haldi, Proc. Am. Journ. Physiol., 105, 43, 1933.—22. Haldi, Ward and Woo, Am. Journ. Physiol., 83, 250, 1927—1928.

THE DISTRIBUTION OF LACTIC ACID IN THE ORGANS OF THE GUINEA-PIG AFTER MUSCULAR EXERCISE

N. S. Savchenko and A. P. Urinson

From the Biochemical Laboratory (Head: G. E. Vladimirov), Deptm. of General Physiology (Head: C. M. Bykov), Leningrad Branch of the All-Union Institute of Experimental Medicine

1. In guinea-pigs, the alterations of the lactic acid content of heart and skeletal muscle are adequately reflected by the lactic acid content of the blood.

2. At rest, the lactic acid content of the guinea-pig heart is lower than that of the skeletal muscles. The increase of the lactic acid content of the heart muscle during physical work is evidently due to the shifting to carbohydrates as an energy source.

3. The relatively low level of lactic acid in the liver is an indication of the rôle of this organ in the removal of lactic acid from the blood.

4. The increase of lactic acid content in the brain during muscular exercise is insignificant.

К ВОПРОСУ ОБ ОБРАЗОВАНИИ АММИАКА В МОЗГУ¹*Е. А. Владимирова*

Из биохимического отделения (зав.—проф.
Г. Е. Владимиров) отдела общей физиологии
(зав.—проф. К. М. Быков) Ленинградского
филиала ВИАМ

Поступила в редакцию 26.VI. 1937 г.

В настоящее время установлено, что образование аммиака в крови, в мышцах и других тканях происходит главным образом при дезаминировании адениловой кислоты аденилдеаминазой (I. K. Parnas, P. Ostern и T. Mann, 1934; Mozolowsky W., 1929). Источником образования аммиака в мозгу (Schwarz и Dibold, 1932; Riebeling, 1934); H. Schneller, 1935) также считают адениловую кислоту. Krebs H. A. (1935) на основании своих опытов утверждает, что другим возможным источником анаэробного образования аммиака может быть глютамин, тем более, что содержание адениловой кислоты в тканях слишком мало, чтобы покрыть весь образовавшийся аммиак. Экспериментально этот вопрос до сих пор достаточно не освещен.

При определении преформированного аммиака необходимо устранить спонтанное образование его.

Parnas и Heller (1924) доказали, что спонтанное образование аммиака в крови можно задержать прибавлением раствора буры ($\text{pH} = 9,12-9,3$).

Позднее это явление подтвердилось и для мышц [Mozolowsky (1927)]. T. Mann и P. Ostern (1934), пытаясь выяснить механизм тормозящего действия раствора буры на ферментативное отщепление аммиака, обнаружили, что дезаминирование адениловой кислоты мышечным экстрактом сильнее всего задерживается при обработке раствором буры с $\text{pH} = 9,0-9,2$. Klimeck и Parnas (1932) предполагают, что в этих условиях образуется какое-то комплексное соединение буры с соответствующими ферментами. Mozolowsky (1929) также склонен считать буру специфичным тормозящим веществом. При определении преформированного аммиака в мозгу мы обнаружили, что бура с $\text{pH} = 9,0-9,3$ совершенно не задерживает ферментативного отщепления аммиака.

Опыты мы проводили на белых мышках и крысах. При декапитации голова в течение 2—3 секунд замораживалась жидким кислородом, вынутый мозг растирали с жидким же кислородом и переносили в вакуумные колбочки с определенным количеством раствора буры. Аммиак отгоняли в усовершенствованном приборе Парнаса с широким серебряным конденсатором и обогревающей муфтой (Parnas и Heller, 1924; Parnas и Klisiecki, 1926; Polonowsky и Paul Boulanger, 1935).

Количество аммиака определялось титрованием по методу Эмбдена с индикатором Таширо.

В первой серии анализов мозговая каша с бурой стояла в течение 30 минут при комнатной температуре. Среднее содержание аммиака достигало 4,4 мг% $\text{N}-\text{NH}_3$ (табл 1).

¹ Доложено 20.XII.1936 г. на научной конференции отдела общей физиологии Ленинградского филиала ВИАМ.

Таблица 1. Содержание аммиака в мозгу при обработке бурой и соляной кислотой
(N — NH₃ в мг%)

Раствор буры pH=9,2		1% HCl pH=0,5
30 минут	5 минут	30 минут
3,80	2,10	0,84
5,10	1,71	0,65
4,20	2,83	0,68
4,41	2,67	0,81
4,25	2,47	1,08
4,09	2,52	1,02
4,16	1,50	0,68
3,20	2,67	0,93
5,10	1,64	1,10
4,76	1,76	0,58
5,40	—	0,54
3,94	—	0,89
Среднее 4,40	2,20	0,80

Эта величина значительно превышает многие из цифр для аммиака мозга, встречающиеся в литературе (табл. 2), несмотря на то, что и другие авторы пользовались тем же методом Парнаса; только цифры Bullow, работавшего на мышах, и цифры Фердмана, работавшего на сусликах, довольно близки к этим цифрам аммиака.

Таблица 2. Содержание аммиака в мозгу (по литературным данным)

Название животного	N—NH ₃ в мг %	А в т о р	Г о д
Кролики	0,30	Schwarz и Dibold	1931
»	0,1—1,0	Riebeling	1931
»	0,40	Schwarz и Dibold	1932
Мыши	1,5—2,8	Bullow и Holmes	1932
Суслики	3,9—5,5	Фердман Д. Л.	1934

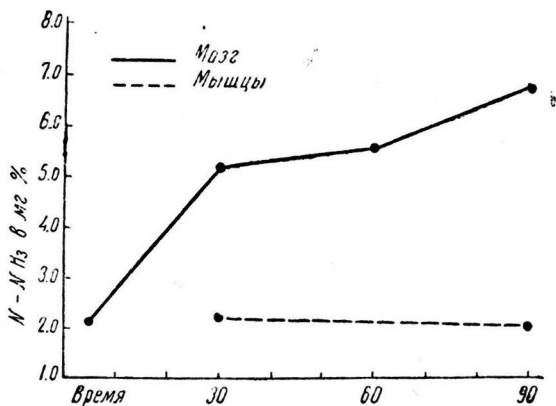


Рис. 1. Влияние раствора буры pH=9,2 на отщепление NH₃ в мозгу и мышцах

Пестрота имеющихся цифр позволила нам сделать предположение о возможности образования аммиака в момент обработки мозга бурой.

И, действительно, сократив время обработки до 5 минут, мы получили в 2 раза меньшие цифры — в среднем 2,2 мг % $N-NH_3$ (табл. 1).

Дальнейшие опыты показали, что приготовленный нами насыщенный раствор буры полностью задерживает в течение 1 часа 30 мин. ферментативное отщепление аммиака в мышцах, в то время как в мозговой кашеце в тех же самых условиях опыта идет бурное нарастание аммиака (табл. 3, рис. 1).

Таблица 3. Влияние раствора буры ($pH=9,2$) и HCl ($pH=0,5$) на ферментативное отщепление аммиака в мозгу и мышцах ($N-NH_3$ в мг%)

Исследуемый материал	Название раствора	Продолжительность стояния			
		30 минут	60 минут	90 минут	120 минут
Мозг	бура	5,26	5,64	6,92	—
»	HCl	0,70	0,76	0,69	—
»	бура	4,60	—	5,27	5,67
»	HCl	0,94	—	—	0,91
Мышцы	бура	2,50	2,70	2,65	—
»	HCl	2,55	2,30	—	2,80
»	бура	1,36	—	—	1,47
»	HCl	1,81	—	—	2,33

Последнее обстоятельство подтвердило наше предположение о том, что раствор буры $pH=9,1-9,3$ не задерживает ферментативного отщепления аммиака мозговой кашецы.

Обрабатывая мозг более кислым раствором буры, например, $pH=2,0$, мы получили некоторую задержку в отщеплении аммиака; равноценное действие оказала и соляная кислота такого же pH (табл. 4,

Рис. 2. Влияние раствора буры различного pH и HCl . $pH=0,5$ на ферментативное отщепление аммиака в мозговой кашеце

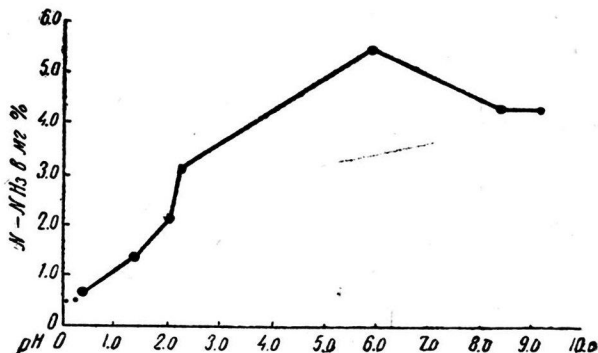


рис. 2). Повидимому, тормозящее действие в этих условиях обязано определенной реакции среды.

Полное прекращение отщепления аммиака нам удалось получить при обработке мозга 1—2% HCl ($pH=0,5-0,3$). Условия опыта были следующие. Замороженный порошок мозга разделялся на несколько частей; некоторое количество проб смешивали с бурой ($pH=9,2$), остальную часть обрабатывали 1—2% HCl ; затем через определенные промежутки времени пробы мозга с HCl нейтрализовали $n/1 NaOH$ по тимолфталейну, прибавляли насыщенный раствор буры и отгоняли аммиак. Оказалось, что в пробах мозга, стоявших с HCl в течение 30 минут, количество аммиака равнялось только 0,70 мг %; при более длительном стоянии (до 1,5—2 часов) содержание аммиака почти не

изменялось, в то время как в пробах мозга, стоявших с бурой в течение 30 минут, оно достигло 5,3 мг%, а через 1,5 часа возросло до 6,9 мг% (табл. 3, рис. 3). В мышечной кашеце в точно таких же усло-

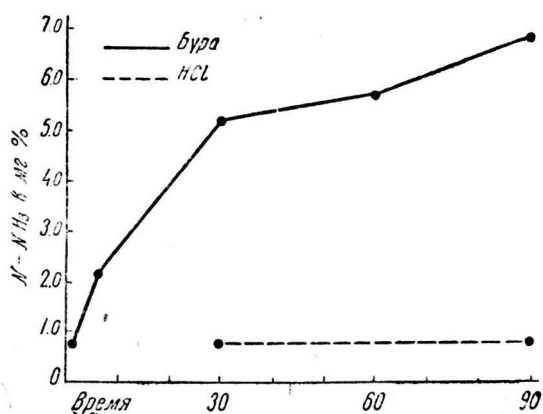


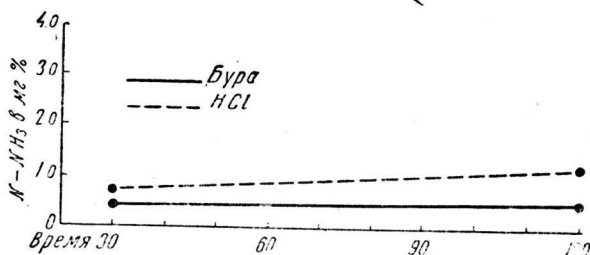
Рис. 3. Влияние раствора буры pH=9,2 и HCl pH=0,5 на ферментативное отщепление аммиака в мозгу

Таблица 4. Влияние раствора буры различного pH и соляной кислоты на отщепление аммиака в мозговой кашеце

Состав прибавляемой жидкости		pH	N — NH ₃ в мг%
Бура		9,2	4,40
Бура + HCl		8,2	4,40
Бура + HCl		5,9	5,50
Бура + HCl		2,2	3,20
Бура + HCl		2,0	2,20
Бура + HCl		2,0	2,10
Бура + HCl		1,2	1,40
HCl		0,5	0,80
HCl		0,3	0,70

виях опыта стояния в течение 1,5 часов как с HCl, так и с раствором буры содержание аммиака заметно не изменялось (табл. 3, рис. 4). Последующие опыты, поставленные с целью выяснения механизма

Рис. 4. Влияние раствора буры pH=9,2 и HCl pH=0,5 на ферментативное отщепление аммиака в мышцах.



торможения отщепления аммиака, показали, что в мозговой кашеце, предварительно обработанной соляной кислотой с pH=2,0, при дальнейшем стоянии с бурой с pH=9,1—9,3 образуется больше аммиака, чем в пробах, обработанных соляной кислотой более низкого pH (0,5—0,3) (табл. 5).

Таблица 5. Влияние рН на активность дезаминирующих ферментов мозга (N—NH₃ в мг %)

Название тормозящего раствора	Условия опыта	Продолжительность стояния			
		30 минут	60 минут	90 минут	120 минут
Бура с рН=2,0	—	2,78	—	—	—
HCl с рН=0,4	—	0,81	—	—	—
Бура с рН=2,0	—	—	—	—	4,30
HCl с рН=0,4	—	—	—	—	1,02
Бура с рН=2,0	Нейтрализовано через 30 минут и прибавлено 5 см ³ буры с рН=9,2	—	—	—	—
HCl с рН=0,4	—	—	4,84	—	—
HCl с рН=0,4	Нейтрализовано через 30 минут и прибавлено буры с рН=9,2	—	1,08	—	—
HCl с рН=0,4	—	—	0,95	—	—
		—	0,93	—	—

Очевидно, в последнем случае наступает полное разрушение дезаминирующих ферментов. На основании полученных данных мы делаем следующие выводы:

1. Насыщенный раствор буры с рН=9,1—9,3 не затормаживает ферментативного отщепления аммиака мозговой кашицы, быть может, вследствие наличия особых аммиакобразующих веществ или особой специфической ферментативной системы мозговой ткани.

2. При определении преформированного аммиака в мозгу в качестве жидкости, прекращающей ферментативное отщепление аммиака, может служить 1—2% соляная кислота.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bullock a. Holmes, Biochem. Zeitschr., 245, 459, 1925.—2. Фердман Д. Л., Успехи соврем. биол., 5, 431, 1934.—3. Klimesch K., Parnas I. K., Biochem. Zeitschr., 252, 392, 1932.—4. Krebs H. A., Biochem. Journ., 29, 1951, 1935.—5. Mann T. u. P. Ostern, Biochem. Zeitschr., 274, 154, 1934.—6. Mozolowski W., Biochem. Zeitschr., 206, 150, 1929.—7. Parnas I. K., Ostern P. u. Mann T., Biochem. Zeitschr., 272, 64, 1934.—8. Parnas I. K. u. Heller, Biochem. Zeitschr., 152, 5, 1924.—9. Parnas I. K. u. Mozolowski W., Biochem. Zeitschr., 184, 399, 1924.—10. Parnas I. K. u. Klisieski, Biochem. Zeitschr., 173, 224, 1925.—11. Polonowsky et Paul Boulanger, Bull. Soc. Chim. Biol., 17, 1935.—12. Riebeling C., Klin. Wschr., 13, 1422, 1934; Klin. Wschr., 10, 554, 1931.—13. Schwarz u. Dibold, Biochem. Ztschr., 251, 110, 1932; Klin. Wschr., 10, 553, 1931.—14. Schneller H., Ergebn. Physiol., 37, 492, 1935.

ON AMMONIA FORMATION IN THE BRAIN

E. A. Vladimirova

From the Biochemical Laboratory (Head: Prof. G. E. Vladimirov) of the Deptm. of General Physiology (Head: Prof. C. M. Bykov), Leningrad Branch of the All-Union Institute of Experimental Medicine

A series of experiments on white rats and mice gave evidence that saturated borax solution ($\text{pH}=9.1-9.3$) while adequately inhibiting enzymatic ammonia formation in muscle tissue, calls forth a rapid increase of the ammonia content in minces brain under similar experimental conditions. When brain mince is treated with less alkaline borax solution, the rate of ammonia liberation is somewhat less rapid. Ammonia formation is completely inhibited by the addition of 1—2% hydrochloric acid to the brain tissue. It is found that this treatment results in the destruction of deaminizing enzymes.

Conclusions

1. Saturated borax solution ($\text{pH}=9.1-9.3$) does not inhibit enzymatic ammonia formation in brain mince. This may be due either to the presence of special ammonia precursors or of a particular specific enzyme system in brain tissue.
 2. For the determination of preformed ammonia 1—2% hydrochloric acid is an appropriate medium owing to its capacity of inhibiting ammonia formation.
-

О СОДЕРЖАНИИ ГЛИКОГЕНА В ОРГАНАХ И В КРОВИ НОРМАЛЬНЫХ, СЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫХ И ПОГИБШИХ ОТ АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА МОРСКИХ СВИНОК

(К вопросу о механизме анафилактического шока)

В. Елин

Из кафедры микробиологии
Одесского медицинского института
(зав.—проф. В. Елин)

Поступила в редакцию 13.VII.1937 г.

В 1930 г. в работе, посвященной изучению механизма анафилактического шока, мы показали, пользуясь гистологическим методом, что при сенсibilизации морских свинок парентерально введенным белком в печени происходит усиленное отложение гликогена; при реинъекции белка гликоген из печени и, возможно, из мышц исчезает, а в крови появляется в увеличенном количестве. Вводя нормальным морским свинкам в кровь гликоген в количестве 0,1—0,2 г, мы наблюдали типический анафилактический шок у морских свинок. Поэтому мы высказали предположение, что анафилактический шок является результатом внезапного поступления в кровь значительных количеств гликогена из печени и мышц в неизменном виде.

В 1932 г. Dolfini подтвердил наши данные: вводя морским свинкам в кровь гликоген в количестве, большем, чем мы вводили, он получил у последних типический анафилактический шок.

В 1935 г. Альперн и Пошелюшная показали, что у сенсibilизированных собак и кроликов при гиперергическом воспалении после разрешающих инъекций белка гликоген или исчезает из печени, или количество его резко падает (от 1,13 до 0,387%). Аналогичное явление, не менее резко выраженное, мы наблюдали в мышцах (от 0,25 до 0,191%). Падение содержания гликогена в печени и мышцах сопровождается увеличением его количества в крови. Содержание гликогена в крови после разрешающей инъекции увеличивается иногда в 2—2,5 раза по сравнению с нормой. Таким образом, работа Альперна и Пошелюшной для собак и кроликов подтверждает данные, полученные мной на морских свинках.

Не мог подтвердить наших данных Elbel из Института Boyer в Инсбруке. Он также нашел, что у сенсibilизированных животных количество гликогена в печени увеличивается, а у животных, погибших от анафилактического шока, уменьшается, однако не в таком количестве, чтобы гликоген мог быть причиной отравления животных, тем более, что впрыскивание больших количеств гликогена переносилось ими без большого труда. По нашему мнению, такие результаты получились у Elbel потому, что он применял для определения гликогена неточную методику de Jong и Planels, от которой другие авторы (Schwarz и Gerson) принуждены были отказаться и перейти к методу Ostenberg. Из старых авторов O'Neill, Manwaring и Bing May находили у наркотизированных эфиром собак после длившегося 15 минут анафилактического шока полное исчезновение гликогена из печени.

В данной работе мы поставили себе задачу проследить содержание гликогена в крови и в органах нормальных сенсibilизированных и погибших от анафилактического шока морских свинок, пользуясь методом количественного определения гликогена. Такая постановка опыта должна была дать нам более ясное представление о распределении гликогена в организме и о количестве гликогена, поступающего из печени и мышц в кровь у сенсibilизированных и погибших от анафилактического шока морских свинок.

Животные, у которых определялось количество гликогена в крови и органах, находились на одинаковом режиме: в день опыта они кормились в 9 часов утра, а опыт ставился в 3 часа дня, т. е. между последним кормлением и определением количества гликогена проходило ровно 6 часов.

Для определения гликогена в крови и в органах мы пользовались методом, разработанным Golandas и усовершенствованным Г. А. Черкес. Этот метод состоит в следующем. Для определения гликогена в крови в центрифужной пробирке смешивались 0,5 см³ крови с 0,5 см³ 10% КОН. Смесь подвергалась кипячению в закрытой пробирке с обратным холодильником в течение 1 часа, потом доливалась 1 см³ нагретой до 100° дистиллированной водой, смешивалась и к ней добавлялись 2 см³ 96% этилового спирта. Пробирки ставились на 12 часов на лед. Жидкость центрифугировалась 30 минут и осадок отмывался 1 раз 60% спиртом, 1 раз 80% спиртом и 2 раза 96% спиртом, чтобы жидкость над осадком была совершенно бесцветной и прозрачной. Затем осадок промывался 1 раз эфиром и просушивался в термостате. К сухому осадку прибавлялись 5 см³ 2,2% HCl и он кипятился 3 часа на водяной бане в центрифужных пробирках, закрытых пробкой с обратным холодильником. Жидкость нейтрализовалась 2% NaOH при индикаторе метилоранже, а затем определялся сахар по Nagedorn. Полученное количество сахара умножалось на коэффициент гликогена (0,927).

Для определения гликогена в органах мы брали небольшую навеску органа от 0,2 до 0,6 г и применяли ту же методику, что и для определения гликогена в крови, с той лишь разницей, что к навеске прибавлялось не 0,5, а 1 см³ 10% КОН, и кипячение навески с КОН продолжалось не в течение 1 часа, а в течение 3 часов. Ввиду большой концентрации гликогена в органах при определении сахара по Nagedorn жидкость разбавлялась до 50—100 см³.

В табл. 1 дано содержание гликогена в крови нормальных и погибших от анафилактического шока свинок.

Таблица 1

№ п/п	Содержание гликогена в крови нормальных сви- нок в мг%	№ п/п	Содержание гликогена в крови погибших от ана- филактического шока свинок в мг%
1	28,3	9	31,2
2	25,58	10	30,2
3	20,02	11	33,8
4	25,77	12	24,01
5	18,78	13	42,0
6	13,4	14	23,1
7	24,0	15	31,1
8	20,1	16	23,3

Табл. 1 указывает на то, что у морских свинок, погибших от анафилактического шока, содержание гликогена в крови несколько повышено. Однако более полную картину может, конечно, дать изучение количественного содержания гликогена в крови и в органах нормальных, сенсibilизированных и погибших от анафилактического шока животных.

Для этой цели в каждый опыт бралось по 6 морских свинок. Табл. 2 показывает содержание гликогена в крови, органах и мышцах нормальных, табл. 3 — сенсibilизированных, табл. 4 — погибших от анафилактического шока морских свинок.

Таблица 2. Содержание гликогена в крови и тканях нормальных морских свинок (в крови—в мг%, в тканях—в мг на 1 г ткани)

№ морской свинки	Кровь	Печень	Мышцы	Селезенка	Легкие	Почки
15	24	10,54		1,37	1,61	1,27
18	48,7	3,27	2,49	1,31	0,74	1,66
20	30,7	8,8	3,85	2,40	1,48	0,74
21	19,0	7,7	2,60	1,1	0,84	1,3
22	26,0	11,7	2,43	5,0	2,03	0,88
23	24,4	21,4	4,17	3,0	2,05	0,74

Для сенсibilизации морских свинок применялась лошадиная сыворотка, которая вводилась каждой морской свинке в количестве 0,2 см³ под кожу живота.

Таблица 3. Содержание гликогена в крови, органах и мышцах сенсibilизированных морских свинок (в крови—в мг%, в тканях—в мг на 1 г ткани)

№ морской свинки	Вес в г	Дата сенсibilизации	Убита	Кровь перед сенсibilизацией	Кровь убитой сенсibilизированной свинки	Печень	Мышцы	Селезенка	Легкие	Почки
37	570	16.V	31.V	36,2	33,9	7,99	9,20	2,07	1,99	
38	820	16.V	31.V	18,1	33,4	18,9	11,77	1,57	2,73	0,48
39	250	26.V	11.VI	14,6	25,8	9,71	3,88	2,22	2,59	1,42
40	260	31.V	11.VI	19,4	20,5	35,4	5,83	2,09	2,78	1,11
41	450	4.VI	17.VI	32,4	41,2	16,7	4,07	2,59	0,46	1,26
42	400	4.VI	17.VI	29,1	31,9	55,4	4,28	1,74	2,47	1,19

Табл. 3 указывает на резкое увеличение гликогена в печени и мышцах у сенсibilизированных свинок по сравнению с содержанием гликогена в печени и мышцах у нормальных свинок. Эти увеличения могут доходить до 200—300%. С несомненностью также констатируется увеличение гликогена в крови у сенсibilизированных животных на основании содержания в крови нормальных и сенсibilизированных свинок. Увеличение гликогена констатируется также в селезенке и легких сенсibilизированных животных, т. е. в органах ретикуло-эндотелиального аппарата.

Табл. 4 показывает, что содержание гликогена в печени и в мышцах у морских свинок, погибших от анафилактического шока, резко уменьшено по сравнению с содержанием гликогена в печени и мышцах у сенсibilизированных животных. Он значительно уменьшен даже по сравнению с гликогеном в печени и мышцах нормальных живот-

Таблица 4. Содержание гликогена в крови, органах и мышцах морских свинок, погибших от анафилактического шока (в крови—в мг%, в тканях—в мг на 1 г ткани)

№ морской свинки	Дата сенсибилизации	Дата введения разрезанной дозы	Кровь перед сенсибилизацией	Кровь перед разрезающим впрывским	Кровь живых, погибших от анафилактического шока	Печень	Мышцы	Селезенка	Легкие	Почки
65	26.V	7.V	18,7	23,1	28,3	5,2	2,14	1,44	0,56	1,83
66	29.IV	11.V	20,4	31,1	33,7	5,12	7,98	2,25	0,51	1,01
67	29.IV	13.V	19,1	23,3	35,2	3,61	3,20	1,19	0,72	0,86
68	17.V	2.VI	19,9	24,2	36,1	2,98	2,98	2,73	2,68	1,21
69	4.VI	19.VI	44,4	22,5	25,9	4,78	3,52	3,72	1,20	1,60
70	4.VI	19.VI	21,4	30,0	42,0	4,60	2,72	1,72	1,14	1,60

ных (от 50 до 75%). В крови количество гликогена увеличено по сравнению с гликогеном нормальных и сенсибилизированных животных. В селезенке количество гликогена несколько увеличено по сравнению с содержанием его в селезенке нормальных и в меньшей мере сенсибилизированных животных. В почках разницы в этом отношении нет, а в легких наблюдается уменьшение количества гликогена по сравнению с содержанием его у сенсибилизированных животных.

Таким образом, в процессе сенсибилизации происходит скопление большого количества гликогена в печени и мышцах, а при анафилактическом шоке печень и мышцы теряют большие количества гликогена. За то, что гликоген переходит в кровь во время анафилактического шока, говорит несколько увеличенное количество гликогена в крови морских свинок, погибших от анафилактического шока, по сравнению с содержанием гликогена в крови нормальных и сенсибилизированных свинок. Но это увеличение сравнительно незначительно, учитывая большие количества гликогена, которые теряет печень и мышцы. Для того чтобы разобраться в этом вопросе, мы поставили следующий опыт: 2 морским свинкам было введено в кровь по 0,2 г гликогена в 1 см³ физиологического раствора. Одна морская свинка осталась в живых и была убита через 5 минут после впрывсквания гликогена, другая погибла от шока. В крови и органах были определены количества гликогена.

Таблица 5. Гликоген в крови и в органах у животных, получивших в кровь по 0,2 г гликогена (в крови—в мг%, в тканях—в мг на 1 г ткани)

№ свинки	Кровь	Печень	Мышцы	Селезенка	Легкие	Почки	Вес морской свинки в г
84	32,8	3,16	2,05	1,01	0,97	1,52	250
85	42,0	6,98	2,44	2,33	2,31	1,56	480

Из табл. 5 видно, что у морских свинок, получивших в кровь по 0,2 г гликогена, количество гликогена в крови и в органах лишь не-

значительно увеличено и не превышает того количества, которое мы находили у морских свинок, погибших от анафилактического шока (изучению судьбы гликогена, поступающего из печени и мышц в кровь, мы посвятим следующую работу).

Данные этой работы позволяют нам считать нашу концепцию механизма анафилактического шока, высказанную в 1930 г., правильной. Мы полагаем, что при соединении антигена с антителом на территории печеночных клеток и мышц сенсibilизированных животных возникает реакция, при которой печень и мышцы теряют гликоген, который в неизмененном виде переходит в кровь, вызывая явления анафилактического шока. Сам по себе гликоген нетоксичен. Анафилактический шок наступает благодаря коллоидному состоянию гликогена, поступающего в кровь в виде частичек определенной величины при дисперсном состоянии, когда золь гликогена начинает переходить в гель. Это вытекает из наших следующих опытов. Мы вводили 0,2 г гликогена в сердце морским свинкам, растворяя его в 1—1,5 см³ физиологического раствора при подогревании и в 4—5 см³ физиологического раствора. В то время как в первом случае мы получали у морских свинок типичный анафилактический шок, у животных, получивших то же количество гликогена в 4—5 см³ физиологического раствора, мы не могли получить анафилактического шока.

Выводы

1. При сенсibilизации организма морских свинок белком происходит резкое увеличение содержания гликогена в печени и мышцах. В процессе анафилактического шока происходит резкое уменьшение гликогена в печени и мышцах при увеличении содержания гликогена в крови.

2. Гликоген, поступая из печени и мышц в кровь, вызывает при определенном коллоидном состоянии и увеличении частичек гликогена явление анафилактического шока. Поступление довольно значительных количеств гликогена в кровь (0,2 г) не приводит к резкому увеличению содержания гликогена в крови.

3. Вымывание гликогена из печени и мышц в кровь происходит, очевидно, в момент соединения антигена и анафилактического антитела на территории клеток печени и мышц.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Елин, Микробиол. журн., X, в. 2—3, 1930; Virchows Archiv, 278. 1, 1930.—2. Лондон, Стенограмма лекций от 5.IV.1934.—3. Шварц и Покровская, Арх. биол. наук, XXXVIII, в. 3, 1935.—4. Альперн и Пошелюшная, Арх. пат. анат. и пат. физиол., 1, в. 4, 1935.—5. Черкес Г. А., диссертация, Одесса, 1937.—6. H. Elbel, Virch. Arch., 282, 3, 1933.—7. Schwarz и Gerson, Dtsch. Arch. klin. Med., 164, 96, 1929.—8. Ostenberg, Journ. of Biol. chem., 85.—9. Golandas G., Pflüg. Arch., 236, 2, 1935.

SUR LA TENEUR EN GLYCOGÈNE DES ORGANES ET DU SANG DE COBAYES NORMAUX, SENSIBILISÉS ET SUCCOMBÉS AU CHOC ANAPHYLACTIQUE

V. Yéline

Chair de Microbiologie de l'institut Médical
à Odessa

Des dosages quantitatifs ont été fait de la teneur en glycogène dans le sang et les organes de cobayes normaux, sensibilisés au sérum de cheval et succombés au choc anaphylactique. L'auteur constate une augmentation marquée du taux de glycogène dans les muscles et le foie des cobayes sensibilisés, tandis que le choc anaphylactique résulte en une diminution de la teneur du glycogène dans les muscles et le foie et en une augmentation du taux de glycogène sanguin. L'auteur estime que le glycogène passe du foie et des muscles dans le sang lors de la combinaison de l'antigène avec l'anticorps anaphylactique, ayant lieu dans les cellules hépatiques et musculaires, ce qui résulte en l'apparition du choc anaphylactique, parce que le glycogène passe dans le sang en forme de particules colloïdales de dimensions définies. L'auteur a observé le phénomène du choc anaphylactique à la suite de 0,2 gr de glycogène dissous dans 1 ou $1\frac{1}{2}$ cm³ de solution physiologique, tandis que l'injection de la même quantité de glycogène mise en solution dans 4 ou 5 cm³ de solution physiologique n'entraîne point de choc anaphylactique. L'auteur a établi également que l'injection de 0,2 gr de glycogène ne cause aucune augmentation marquée du taux de glycogène dans le sang et des organes. Ces nouvelles données expérimentales permettent à l'auteur de confirmer et d'élargir la théorie glycogénétique du choc anaphylactique qu'il a proposé en 1930.

О ВЗАИМООТНОШЕНИИ УРОВНЯ САХАРА И ХОЛЕСТЕРИНА КРОВИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ¹

С. Г. Генес и Э. Л. Липкинд

Из отдела патофизиологии
(зав.—проф. С. Г. Генес)
Украинского института
эндокринологии и органотерапии

Поступила в редакцию 20.VII.1937 г.

Из многочисленных работ по вопросу о взаимоотношении при различных состояниях организма уровней сахара и холестерина крови известно, что они очень часто одновременно изменяются, причем, однако, не всегда в одном направлении.

Так, Bang и Arndt (1), Nakatsuka (2), Kusaka (3), Asoda (4), Калинников и Образцов (5) при нагрузке углеводами наблюдали гипергликемию и гипохолестеринемию.

То же наблюдали Essinger и György (6) при введении адреналина.

При нагрузке же холестерином Landau, Marjanko, Feigin и Cygielstreich (7) наблюдали гиперхолестеринемию и гипергликемию, а Wacker и Hueck (8), Löw и Pfeiffer (9) нашли увеличение содержания холестерина крови после введения адреналина. Пероральное введение хлороформа желчнофистульным соком, согласно нашим исследованиям (10), сопровождается повышением у собак уровня холестерина при неизменном уровне сахара крови.

Гепатэктомия у животных вызывает гипогликемию и одновременно, по данным Franke и Malczinski (11), гипохолестеринемию, по данным же Thanhauser — гиперхолестеринемию.

Спленэктомия вызывает гиперхолестеринемию [Pagliani (12)] и гипергликемию [Venulett (13), Crocetta], хотя по данным других авторов [Sterkin и Kerner-Poschenjan (14)] гипергликемии при этом не наблюдается. Рядом других воздействий на организм удастся вызвать одновременно гипергликемию и гиперхолестеринемию (депанкреатизация, эфирный наркоз, 10% NaCl и др.) или одновременно гипогликемию и гипохолестеринемию (удаление надпочечников — Baumann и Holly, инсулин).

Мы попытались выяснить, не совпадают ли во времени и в интенсивности изменения уровней сахара и холестерина крови при длительном воздействии на животное, а также проследить механизм связи этих одноименных изменений. Для этого следовало выбрать такое вещество, которое вызвало бы одновременное изменение уровней указанных ингредиентов крови, и механизм действия которого был бы в известной мере изучен.

Мы остановились на препаратах щитовидной железы.

Известно, что при гипертиреозе наблюдается гипохолестеринемия и гипергликемия, при микседеме же — гиперхолестеринемия и гипергликемия.

¹ Доложено на совместном заседании секций эндокринологов и патологов. ХМО 2.XII.1937.

Мы провели систематические исследования по выяснению взаимозависимости уровня сахара и холестерина крови при изменении функции щитовидной железы у собак.

Все собаки находились на одной и той же пище на протяжении всего времени исследования, состоящей из 200 г хлеба и 200 г пшена на бульоне из желудков рогатого скота. Пища давалась собакам всегда к 14 часам.

Сахар крови определялся по Hagedorn-Jenssen, холестерин — по видоизмененному Энгельгардтом и Смирновой методу Antenrieth-Funk.

Кровь для исследований бралась постоянно к 11 часам¹.

1. В первой серии опытов (8 собак) исследовался уровень сахара и холестерина крови в норме, а затем — после тиреоидэктомии (через 6—10 дней после нее). Как показывает табл. 1, после тиреоидэктомии уровень сахара крови обнаруживает тенденцию к снижению, холестерина же крови — к значительному повышению.

Таблица 1. Предельные концентрации сахара и холестерина крови в мг%

№ собаки	Сахар			Холестерин			Сахар			Холестерин		
	минимум	максимум	среднее	минимум	максимум	среднее	минимум	максимум	среднее	минимум	максимум	среднее
	До тиреоидэктомии						После тиреоидэктомии					
50	74	99	81	66	110	91	42	78	65	100	143	118
53	65	99	83	71	87	75	75	85	80	93	143	104
56	76	96	84	71	94	78	50	90	75	71	123	96
58	72	93	78	71	104	89	70	91	75	71	153	107
59	85	97	89	68	110	81	73	110	89	80	130	100
62	62	101	85	71	81	73	70	91	80	77	137	100
64	65	78	74	71	100	87	64	80	72	84	134	109
66	73	93	84	65	100	80	64	88	79	81	123	101
Среднее	71	95	82	69	98	82	63	89	77	82	136	104

Абсолютные количества сахара и холестерина крови после тиреоидэктомии не выходят, как правило, за пределы нормальных видовых колебаний, однако содержание их после тиреоидэктомии, как показывает табл. 1, постоянно отличается от исходного уровня у каждой исследованной собаки. Что касается вопроса о быстроте наступления изменений, то в первые дни после тиреоидэктомии уровень сахара изменяется сравнительно незначительно, содержание же холестерина в крови значительно повышается (см. протоколы опыта с собаками № 61 и 75).

Собака № 61 до тиреоидэктомии
Сахар в мг% Холестерин в мг%

27.VI	72	114
29.VI	70	110
4.VII	76	87
8.VII	Тиреоидэктомия	
9.VII	78	110
10.VII	87	170
11.VII	78	120
13.VII	80	127

Собака № 75 до тиреоидэктомии
Сахар в мг% Холестерин в мг%

1.VII	91	104
4.VII	86	110
5.VII	78	123
8.VII	Тиреоидэктомия	
9.VII	73	150
10.VII	80	150
11.VII	85	137
13.VII	80	158
13.VII	82	137

¹ Относительно низкие цифры холестерина крови в норме у исследованных нами собак частично, вероятно, объясняются очень малым содержанием жира в пище.

В дальнейшем, однако, уровень сахара крови начинает постепенно снижаться, а холестерина крови еще больше повышаться. Это видно из табл. 2.

Таблица 2

Собака № 50			Собака № 56			Собака № 58			Собака № 59			Собака № 66		
дата	сахар в мг%	холесте- рин в мг%	дата	сахар в мг%	холесте- рин в мг%	дата	сахар в мг%	холесте- рин в мг%	дата	сахар в мг%	холесте- рин в мг%	дата	сахар в мг%	холесте- рин в мг%
21.II	77	87	16.III	76	94	25.III	72	97	25.III	85	84	25.IV	73	81
25.II	81	104	17.III	—	71	26.III	73	104	26.III	86	110	26.IV	83	81
26.II	99	87	19.III	96	77	27.III	93	87	27.III	97	71	28.IV	83	65
3.III	85	65	20.III	80	77	29.III	73	71	29.III	95	71	3.V	98	100
7.III	—	87	21.III	—	71	1.IV	79	90	1.IV	86	68	5.V	83	71
9.III	75	110	22.III	Тирео-идэктомия		2.IV	Тирео-идэктомия		2.IV	Тирео-идэктомия		8.V	83	93
11.III	79	77	29.III	86	77	8.IV	91	147	8.IV	89	120	10.V	85	68
13.III	—	97	31.III	79	77	11.IV	77	127	10.IV	76	130	11.V	Тирео-идэктомия	
19.III	74	97	2.IV	82	77	14.IV	80	155	15.IV	73	120	19.V	72	87
20.III	Тирео-идэктомия		4.IV	73	84	16.IV	72	130	17.IV	88	118	21.V	82	87
31.III	68	120	7.IV	71	81	19.IV	71	110	20.IV	97	80	23.V	70	97
2.IV	74	120	9.IV	50	97	21.IV	79	130	23.IV	110	80	25.V	80	90
4.IV	76	107	10.IV	57	97	23.IV	71	84	25.IV	74	90	28.V	85	104
7.IV	57	120	13.IV	63	110	26.IV	76	81	27.IV	95	81	1.VI	82	120
9.IV	42	143	15.IV	72	123	28.IV	77	71	7.V	100	81	3.VI	88	123
11.IV	57	100	17.IV	90	100	3.V	70	97	8.V	89	100	5.VI	71	81
14.IV	78	123	20.IV	80	100	4.V	78	97				7.VI	64	110
16.IV	60	114	23.IV	70	100									
			25.IV	70	120									
			27.IV	85	71									
			7.V	73	123									
			9.V	75	107									
			15.V	77	97									

Как показывает табл. 2, максимальное снижение уровня сахара и повышения холестерина крови у собаки № 50 обнаружилось на 19—20-й день после тиреоидэктомии, у собаки № 56 — на 17—23-й день, у собаки № 59 — на 13-й день.

В дальнейшем, однако, уровень сахара крови восстанавливался до исходных цифр, холестерина же крови продолжал оставаться высоким.

Как показывает табл. 2, между падением уровня сахара и повышением холестерина крови нет соответствия ни во времени, ни в интенсивности. Следовательно, хотя от функции щитовидной железы зависит и уровень сахара, и уровень холестерина крови, все же последний в значительно большей степени, чем первый.

2. Во второй серии опытов мы исследовали влияние длительного ежедневного кормления (в течение месяца по 2 г на 1 кг веса) высушенной щитовидной железой на уровень сахара и холестерина крови. Под опытом у нас находилось 9 собак (табл. 3).

Как показывает табл. 3, часто уже на 2—3-й день после начала кормления щитовидной железой уровень холестерина крови начинает снижаться. Это снижение в дальнейшем продолжается и цифры холестерина становятся очень низкими (18 мг% у собак № 20 и 30 и 28 мг% у собак № 4 и 22). Столь низкие цифры холестерина крови,

Таблица 3

Собака № 4			Собака № 20			Собака № 22			Собака № 30		
дата	сахар в мг%	холесте- рин в мг%	дата	сахар в мг%	холесте- рин в мг%	дата	сахар в мг%	холесте- рин в мг%	дата	сахар в мг%	холесте- рин в мг%
Норма			Норма			Норма			Норма		
20.I	66	55	25.XII	82	87	19.XII	89	104	26.XII	85	104
23.I	70	61	27.XII	72	77	22.XII	88	87	28.XII	68	87
26.I	78	68	4.I	71	87	С 28.XII кормление щитовидной желе- зой			30.XII	90	104
28.I	84	55	9.I	77	87	28.XII	72	84	3.I	62	89
С 29.I кормление щитовидной желе- зой			С 10.I кормление щитовидной желе- зой			30.XII	75	84	С 4.I кормление щитовидной желе- зой		
31.I	86	55	11.I	78	71	3.I	71	81	7.I	91	90
2.II	76	68	13.I	83	28	7.I	88	84	14.I	74	28
4.II	82	77	15.I	82	28	14.I	81	48	16.I	79	55
7.II	92	31	20.I	105	24	16.I	87	48	19.I	94	29
9.II	87	28	28.I	111	18	19.I	96	28	27.I	101	24
16.II	95	55	31.I	97	26	27.I	115	28	1.II	85	55
22.II	100	24	2.II	72	24	1.II	138	71	3.II	122	51
			4.II	75	28	3.II	110	55	8.II	92	18
			7.II	87	51				10.II	100	28
			9.II	87	28						

Таблица 4. Собака № 67

Дата	Сахар в мг%	Холес- терин в мг%	Дата	Сахар в мг%	Холес- терин в мг%	Дата	Сахар в мг%	Холес- терин в мг%
Норма								
23.IV	66	84	3.VI	105	71	1.VII	80	137
26.IV	83	81	5.VI	93	71	2.VII	82	140
28.IV	93	87	7.VI	110	65	3.VII	89	65
3.V	68	87	9.VI	89	58	4.VII	85	120
5.V	65	104	13.VI	107	28	5.VII	96	110
С 5.V кормление щито- видной железой			15.VI	110	55	7.VII	—	71
8.V	95	104	17.VI	80	55	10.VII	98	97
10.V	75	71	С 17.VI прекращение кормления щитовидной железой			11.VII	92	55
13.V	81	48	19.VI	82	50	13.VII	90	70
15.V	71	51	21.VI	84	71			
19.V	71	28	22.VI	83	87			
21.V	84	18	23.VI	80	94			
23.V	82	51	25.VI	82	104			
25.V	88	26	27.VI	71	137			
31.V	101	68	29.VI	74	141			
1.VI	101	84	С 1.VII кормление щито- видной железой по 4 г на 1 кг веса					

однако, держатся недолго. Несмотря на продолжающееся кормление собак той же дозой щитовидной железы, уровень холестерина крови то поднимается, то понижается, оставаясь все же на значительно бо-

лее низких цифрах, чем в норме. Значительно более стойко сохранился уровень сахара крови.

Его повышение после начала кормления щитовидной железой наблюдалось лишь на 9—19-й день; оно сохранялось затем в течение длительного периода времени. Однако повышение это было относительно незначительным (табл. 3).

3. У 2 собак мы исследовали уровень сахара и холестерина крови более длительно, причем выяснили у них последствие введенной щитовидной железы.

Как показывает табл. 4, прекращение дачи щитовидной железы ведет к уменьшению уровня сахара и повышению уровня холестерина крови, превышающему даже нормальные цифры. Второй период кормления щитовидной железой снова сопровождается заметным повышением уровня сахара и уменьшением холестерина крови, однако, несмотря на двойную дозу щитовидной железы, уровень холестерина крови опускается значительно медленней, чем в первом периоде ее введения.

Следовательно, чувствительность организма к щитовидной железе, вводимой во второй период, оказалась значительно пониженной. И в случае кормления щитовидной железой повышение сахара и понижение холестерина крови не совпадают ни во времени, ни в интенсивности.

Таблица 5. Влияние препаратов щитовидной железы на уровень сахара и холестерина крови тиреоидэктомированных собак

Собака № 55						Собака № 52					
дата	сахар в мг%	холесте- рин в мг%	дата	сахар в мг%	холесте- рин в мг%	дата	сахар в мг%	холесте- рин в мг%	дата	сахар в мг%	холесте- рин в мг%
Норма			Норма			Норма			Норма		
16.III	90	81	Кормление щитовидной железой			26.II	85	68	28.IV	83	104
17.III	89	87				3.III	76	77	3.V	70	127
19.III	96	81				7.III	74	71	С 4.V кормление щитовидной железой		
20.III	80	90				9.III	73	77			
21.III	83	84	10.V	105	55	11.III	74	68	5.V	89	71
22.III	Тиреоидэк- томия	84	13.V	93	55	13.III	—	71	8.V	89	97
29.III			15.V	100	40	19.III	88	71	10.V	102	70
31.III			17.V	98	32	20.III	Тиреоидэк- томия		13.V	93	61
2.IV	82	97	19.V	108	26	31.III			15.V	—	68
4.IV	66	104	21.V	110	16	2.IV	80	97	19.V	108	28
7.IV	78	130	Прекращение корм- ления щитовидной железой			4.IV	76	104	С 20.V прекращение кормления щитовид- ной железой		
9.IV	62	134				7.IV	80	123			
10.IV	78	110	27.V	84	84	8.IV	107	120	21.V	98	40
13.IV	91	143	1.VI	85	90	11.IV	88	97	23.V	88	110
15.IV	73	153	3.VI	76	104	14.IV	86	120	25.V	80	97
17.IV	78	149	5.VI	70	143	16.IV	69	118	27.V	92	92
20.IV	65	130				19.IV	77	143	29.V	78	100
25.IV	84	137				21.IV	83	130	31.V	72	98
27.IV	82	104				25.IV	86	104			
3.V	81	104				26.IV	72	104			

4. В третьей серии опыта мы исследовали влияние кормления щитовидной железой и последствие его на уровень сахара и холесте-

рина крови тиреоидэктомированных собак. Таких собак у нас находилось под опытами 2.

Как показывает табл. 5, кормление щитовидной железой тиреоидэктомированных собак значительно повышает уровень сахара и снижает уровень холестерина крови, причем доводит последний до такого длительно кормленных щитовидной железой нормальных собак. Прекращение кормления щитовидной железой тиреоидэктомированных собак ведет к быстрому восстановлению до исходного как уровня сахара, так и холестерина крови.

Сравнение действия на уровень сахара и холестерина крови тиреоидэктомии и кормления щитовидной железой показывает, что и тиреоидэктомия, и кормление щитовидной железой изменяют уровень сахара крови в громадном большинстве случаев в пределах видовых нормальных его колебаний. После тиреоидэктомии цифры сахара крови смещаются к низшим границам нормы и лишь изредка спускаются еще ниже, а при кормлении щитовидной железой смещаются к высшим границам нормы и лишь изредка их превышают.

Так, если средняя минимальная цифра сахара крови равнялась после тиреоидэктомии 65 мг%, то средняя максимальная доза при кормлении щитовидной железой равнялась 93 мг%. Так, если средняя минимальная цифра холестерина крови равнялась 32 мг%, то средняя максимальная доза его равнялась 118 мг%.

Сильное действие на уровень холестерина крови кормления щитовидной железой особенно рельефно видно при кормлении ею тиреоидэктомированных собак. Несмотря на очень высокий исходный уровень холестерина крови, у них кормление щитовидной железой ведет к быстрому и очень сильному его снижению.

Чем объяснить противоположную направленность изменений уровней сахара и холестерина крови при нарушениях функции щитовидной железы?

Asoda (4) полагает, что уменьшение холестерина крови при гипергликемии связано с действием инсулина, усиленно выводимого поджелудочной железой под влиянием притекающего к ней в увеличенном количестве сахара крови.

Холестерин, по Asoda, при введении животным глюкозы (парентерально или энтерально) удаляется вместе с желчью.

То, что инсулин снижает уровень холестерина крови, известно, но непонятно, почему он одновременно не обнаруживает действия на сахар крови. Это можно себе представить лишь при одном условии: если для громадного снижения холестерина крови необходимы столь малые избыточные по сравнению с нормальными дозы инсулина, которые на сахар крови еще не оказывают никакого влияния.

Однако известно, что инсулин, вводимый за 1 час до эфирного наркоза, снижает как сахар, так и холестерин крови (Mahler).

Ремезов и Меркулов (15) пытались показать, что холестерин в печени превращается в гликоген, однако их данные не были подтверждены Tseng (16).

Kotschneff и Schlepakoff (17) на ангиостомированных собаках видели под влиянием препаратов щитовидной железы выбрасывание сахара печенью, а холестерина — надпочечником, задержку холестерина в печени и селезенкой.

На основании вышеизложенного можно предположить, что под влиянием введения нормальному животному препаратов щитовидной железы печень выбрасывает сахар в кровь, а холестерин попадает с желчью в кишечник (4,18); при гипотиреозе в печени уменьшается гликогенолиз и выбрасывание холестерина желчью.

Это, конечно, не единственная возможность, но она не лишена вероятности.

Вышеизложенные данные позволяют, таким образом, сделать следующие выводы:

1. Гипофункция щитовидной железы обуславливает повышение уровня холестерина крови и понижение уровня сахара крови. При гиперфункции щитовидной железы наблюдается обратная картина.

2. Изменения в содержании холестерина и сахара, наступающие при гипо- или гиперфункции щитовидной железы, не совпадают ни во времени, ни по интенсивности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bang u. Arndt, *Bioch. Ztschr.*, 91, 1926; *Zeitschr. ges. exp. Med.*, 54, 1927.—
2. Nakatsuka, *Jap. Journ. Gastroenterol.*, 5, 11, 1934.—3. Kusaka, цитир. по Asoda.—4. Asoda, *Jap. Journ. Gastroenterol.*, VI, No. 2, 1934.—5. Калинин и Образцов, *Русск. физиол. журн.*, XIII, вып. 2, 1930.—6. Essinger u. György, *Bioch. Ztschr.*, 149, 344, 1924.—7. Landau, Marjanko, Feigin u. Cygielstreich, *Ann. de Med.*, 18, 1925.—8. Wacker u. Hueck, *Münch. Med. Wschr.*, S. 2246, 1913.—9. Löw u. Pfeiler, *Bioch. Ztschr.*, 193, 1928.—10. Генес, Липкинд и Натансон, *Экспер. мед.*, № 6, 1937.—11. Franke u. Malczynski, *C. r. Soc. Biol.*, 119, 1212, 1935.—12. Pagliani, *Ber. Phys.*, 94, 74.—13. Venulett, *Ztschr. exp. Med.*, 63, 720, 1928.—14. Sterkin u. Kerner-Poschenjan, *Ztschr. ges. exp. Med.*, 64, 3/4, 1929.—15. Ремезо, *Холестерин*, 1933.—16. Tseng, *Ztschr. f. d. ges. exp. Med.*, 92, 3/2, 1933.—17. Kotschneff u. Schlepakoff, *Z. f. d. ges. Med.*, 95, 2/3, 1935.—18. Лейтес и Изаболинская, *Арх. биол. наук*, XXXII, 3—4, 1933.

ÜBER DIE BEZIEHUNGEN ZWISCHEN DEM ZUCKER- UND DEM CHOLESTERINGEHALT DES BLUTS BEI STÖRUNGEN DER SCHILDDRÜSENFUNCTION

S. G. Geness u. E. L. Lipkind

Aus d. Abt. f. pathol. g. Physiologie (Vorst.: Prof. S. G. Geness) d. Ukrainischen Zentr.-Instituts f. Endokrinologie u. Organtherapie, Charkow

1. Nach Entfernung der Schilddrüse nimmt der Blutzuckerspiegel ab, während der Cholesteringehalt des Bluts stark ansteigt. In weniger ausgeprägter Form ist dies bereits 2—3 Tage nach der Thyreoidektomie zu beobachten. Nach 20—30 Tagen stellt sich der Blutzuckerspiegel wieder auf normaler Höhe ein, während die Werte des Blutcholesterins erhöht bleiben.

2. Bei dauernder Fütterung normaler Hunde mit Schilddrüsensubstanz ist der Blutzucker merklich erhöht, der Cholesterinspiegel aber stark erniedrigt. Aussetzen der Schilddrüsenfütterung stellt den normalen Zucker- und Cholesteringehalt des Bluts rasch wieder her. Bei erneuter Schilddrüsen-Verfütterung nach einer Pause reagiert der Organismus mit einer schwächeren Abnahme des Blutcholesterins.

3. Verfütterung von Schilddrüse an thyreoidektomierte Hunde steigert merklich den Zuckerspiegel und senkt beträchtlich den Cholesterinspiegel im Blut. Mit Abschluss der Schilddrüsenverfütterung stellen sich rasch wieder die ursprünglichen Zucker- und Cholesterinwerte ein.

Es besteht demnach ein bestimmter Zusammenhang zwischen dem Gehalt des Bluts an Zucker und Cholesterin auf der einen Seite, und dem Zustand des tierischen Organismus bei mangelhafter oder übermässiger Schilddrüsenfunktion auf der anderen Seite.

Die Änderungen der Blutzucker- und Cholesterinwerte stimmen aber weder zeitlich noch grössenmässig miteinander überein.

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГЛЮТАТИОНА В ОПУХОЛЯХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ РОСТА

А. С. Коникова и Р. А. Локина

Из биохимической лаборатории Субтропического филиала ВИЭМ (руковод. — проф. А. В. Благовещенский), из экспериментальной лаборатории Украинского научно-исследовательского дерматовенерологического института (руковод. — проф. А. М. Кричевский)

Поступила в редакцию 19.VI.1937 г.

Исходя из роли, которую ряд авторов приписывает окислительно-восстановительной системе клеток в процессах синтеза и распада опухоли, мы поставили своей задачей выявить изменения, происходящие в отношении обеих форм глутатиона, в целях расшифровки участия сульфгидрильных и дисульфидных групп глутатиона в процессе созревания опухоли, начинающейся усиленной пролиферацией и завершающейся некротическим распадом. Работа проводилась со штаммом саркомы крыс Кричевского и Синельникова.

Штамм был получен путем перевивки опухоли человека на белую крысу. К 10-му дню после прививки опухоль достигала величины голубиноного яйца, к 18—20-му дню в центральной части новообразования ясно намечался некротический участок при значительном увеличении объема опухоли. К 25—30-му дню некроз захватывал периферические части опухоли: размеры опухоли иногда до-

Таблица 1. Изменения содержания восстановленной формы глутатиона в зависимости от роста опухоли

№	Серия	SH глутатион 10-дневной опухоли в мг%	№	Серия	SH глутатион 15-дневной опухоли в мг%	№	Серия	SH глутатион 25-дневной опухоли в мг%
0	Первая	265,3	3	Вторая	198,9	4	Первая	20,6
		223,5			147,2			26,7
12		190,7	1	Первая	303,2	13	"	21,6
		155,8			216,5			20,7
4		254,0	5		241,9	11		25,5
2		221,4	13		163,3			16,9
13		288,1	4		177,6	9		13,4
1	Вторая	144,4			178,3			
8		207,0	3	Вторая	160,8			
		200,9			171,5			
6		254,1	11		162,7			
15		206	33		161,7			
			35		134,4			
			36		135,8			
					136,5			
			50		123,0			
					174,8			

стигали величины крысы. При дальнейшем росте появлялся наружный распад; крыса погибала. Опухолевая ткань для исследования бралась за исключением нескольких опытов у убитой крысы. Исследуемый участок изолировался от осталь-

ной опухоли, тщательно отделялся от капсулы и по возможности от сосудов, после чего делались две навески на весах Банга, которые быстро помещались в сульфосалициловую кислоту. Дальнейшее определение велось по методу Okuda Ogawa (1). Одновременно со взятием опухолевой ткани у подопытной крысы бралась для исследования мышечная ткань. Мышцы по возможности всегда брались из одного и того же участка (икроножные мышцы задних лапок). Участки ткани бралась параллельно на правой и левой лапке. Кровь для исследования бралась у живой крысы из сердца шприцем. Определение глутатиона в крови проводилось по методу Woodward и Fry (2). При этом методе определяются, наряду с глутатионом, и другие иодсвязывающие вещества, что нами учтено при обсуждении результатов.

В табл. 1 и 2 приведены данные по изменению обеих форм глутатиона в ткани опухоли в зависимости от роста последней (судя по давности прививки).

Таблица 2. Изменения содержания окисленной формы глутатиона в зависимости от роста опухоли

№	Серия	S-S глутатион 10-дневной опухоли в мг%	№	Серия	S-S глутатион 15-дневной опухоли в мг%	№	Серия	S-S глутатион 25-дневной опухоли в мг%
0	Первая	50	3	Первая	30,8	4	Первая	11,6
12		38			58,6			0
		22	6		30,7	13		13,9
		31,8			20,5			12,7
2		13,0	5		50	10		2,5
1	Вторая	20,7	13		44,2	10		12,6
8		13,4	4		11,3	11		9,0
		12,9	5		38,2			8,6
6		17,0			56,1	9		18,7
15		11,0	11		43,5			53,3
			35		11,8			
					16,2			
			36		20,7			
			50		37,6			
			15		11,4			

Из табл. 1 видно, что содержание глутатиона в опухоли штамма Кричевского-Синельникова высокое, причем количество восстановленного глутатиона в 10-дневной опухоли в среднем выше, чем в 15-дневной. К 15 дням развития опухоль данного штамма обычно еще не некротизируется. Срезы для определения брались из живой периферической ткани. Кроме того, чтобы исключить индивидуальные колебания, мы привили крысам № 13 и 4 сразу по 3 кусочка опухоли от одной и той же генерации. У каждой из этих крыс на 10-й, 15-й и 25-й день после прививки исследовалось одно из привитых новообразований. Таким образом, мы старались избежать колебаний, зависящих от индивидуальности генерации и прививаемого объекта. Из табл. 3 видны изменения глутатиона в опухолях вышеупомянутых крыс.

Таблица 3

№ крысы	Количество SH глутатиона в 10-дневной опухоли в мг%	Количество SH глутатиона в 15-дневной опухоли в мг%	Количество S-H глутатиона в 25-дневной опухоли в мг%
13	288,1	163,3	21,0
4	254,0	177,6	23,0

Приведенные данные показывают, что особо резкое падение содержания восстановленного глутатиона наблюдается в 25-дневной опу-

холи, в которой развивается некроз. Мы сравнивали содержание количества глутатиона опухоли 25-дневной давности в срезах некротических участков и участков живой еще ткани.

Данные приведены в табл. 4.

Таблица 4. Количество общего глутатиона 5-дневной опухоли в некротических и живых участках ткани

№ крысы	Количество общего глутатиона в мг% в живой ткани	Количество общего глутатиона в мг% в некротической ткани
10	128,4	59,1
10	150,6	—
11	60,0	34,5
11	83,0	25,5
11	102,5	34,1

Из табл. 4 видно, что некротизированные участки 25-дневной опухоли содержат значительно меньше глутатиона, чем участки живой ткани опухоли той же давности, причем при сравнении данных табл. 1 и 2 видно, что уменьшение количества восстановленного глутатиона более значительно, чем окисленного. Средние изменения восстановленного и окисленного глутатиона в зависимости от роста опухоли представлены в табл. 5.

Таблица 5. Средние изменения SH и S-S глутатиона в зависимости от роста опухоли

Среднее количество глутатиона в мг% в 10-дневной опухоли	Среднее количество глутатиона в мг% в 15-дневной опухоли	Среднее количество глутатиона в мг% в 25-дневной опухоли
GSH 206,2	170	20,8
GSSG 25,0	32	15,8
Отношение 8,2	5,3	1,3

Из табл. 5 видно, что у молодой 10-дневной опухоли общее количество глутатиона велико, причем значительно превалирует сульфгидрильная форма; в 15-дневной опухоли количество восстановленного глутатиона несколько снижается, в то время как дисульфидная форма его слегка увеличивается. В 25-дневной опухоли резко падает количество сульфгидрильного глутатиона; количество окисленного также падает, но менее значительно. Отношение SH глутатиона к S-S глутатиону, как видно из таблицы, сдвигается от 8,2 почти к единице. Так как данные Voegtlin (3), Rondoni и Pozzi (4) и др. указывают на то, что SH группы глутатиона имеют значение при синтезе белка, а в работе Владимирова (5) с сотрудниками показано, что глутатин может быть акцептором водорода серосодержащих белков, в том числе, согласно указаниям Bersin (6, 7), также SH групп белковых ферментов, можно предположить, что глутатин в начале развития опухоли играет роль в сопряженной реакции, являясь акцептором водорода, и этим самым способствует окислению других веществ — весьма возможно, продуктов белкового распада; это окисление в свою очередь может стимулировать процессы синтеза. Однако роль глутатиона как сульфгидрильного соединения в опухоли пре-

ходяща: он переходит, окисляясь, в дисульфидную форму. Повышение количества окисленного глутатиона в 15-дневной опухоли при небольшом снижении содержания сульфгидрильной формы глутатиона дает основание для этого предположения. В дальнейшем при развитии некроза окисление глутатиона идет глубже. Некроз ткани, согласно указаниям Borger (8), сопровождается сдвигом реакции среды в щелочную сторону. По данным же Bersin (9), глутатион в щелочной среде быстро окисляется, переходя в необратимую форму более глубокого окисления, чем дисульфидная. Благодаря глубокому окислению глутатиона в опухолевой ткани нарушается равновесие между сульфгидрильными и дисульфидными формами глутатиона и создаются условия для стабилизации окисленной формы глутатиона.

Нам было интересно выяснить, не происходит ли уменьшение количества глутатиона в результате изменения количества сухого остатка, ибо в опухоли происходит кволиквационный некроз. С этой целью мы определяли сухой остаток в живой ткани 10-дневной опухоли и в срезе некротической ткани 25-дневной опухоли.

Результаты приведены в табл. 6.

Таблица 6. Изменение содержания воды и сухого остатка в опухоли 10-дневной и 25-дневной давности

Процентное содержание к общему колич. вещества	10-дневная опухоль	25-дневная опухоль (некротизированная)
Воды	81,86	91,9
Сухого остатка	18,14	8,1
Воды	77,58	92,0
Сухого остатка	22,42	8,0
Воды	80,14	91,5
Сухого остатка	19,86	81,5

Из таблицы видно, что количество сухого остатка в 25-дневной опухоли значительно меньше, чем в 10-дневной, в среднем в 2,5 раза. Таким образом, падение его содержания сульфгидрильных групп во много раз значительнее, чем уменьшение сухого остатка.

С целью выяснить, не находится ли уменьшение содержания сульфгидрильного глутатиона в зависимости от переноса или отдачи его другим органам, мы исследовали содержание глутатиона в крови и мышцах. Относительно изменения содержания при развитии опухолей глутатионов в крови имеются разноречивые данные. Trahaud и Minopoulos (10) не нашли определенных изменений в содержании глутатиона в крови, согласно же данным Willheim и Stern (11), наблюдается снижение количества глутатиона в цельной крови. В наших исследованиях мы также не могли отметить определенных изменений в содержании восстановленного глутатиона в крови в зависимости от роста опухоли, что видно из табл. 7. Для исследования мы брали кровь саркоматозной крысы с 10-, 15- и 25-дневной давностью прививки.

Согласно полученным нами данным, ясных колебаний содержания восстановленного глутатиона в зависимости от роста опухоли констатировать нельзя. Таким образом, повышенное содержание глутатиона опухоли и последующее исчезновение его, особенно при наступлении некроза, на уровне восстановленного глутатиона крови не отражается. Желая выяснить, как меняется количественно и качественно глутатион других тканей саркоматозных крыс, мы исследовали содержание восстановленного и окисленного глутатиона скелетных мышц в различных стадиях роста опухоли.

Таблица 7. Изменение содержания SH глутатиона крови в зависимости от роста опухоли

№ крысы	Количество SH глутатиона в крови нормальной крысы	№ крысы	Количество SH глутатиона в крови крысы с 10-дневной опухолью	№ крысы	Количество SH глутатиона в крови крысы с 15-дневной опухолью	№ крысы	Количество SH глутатиона в крови крысы с 25-дневной опухолью
1	26,8	4	21,4	2	26,2	16	33,0
2	26,2	5	25,7	8	18,4	19	26,0
3	25,7	7	25,7	11	24,1	21	28,0

Нас побудило провести эти исследования еще и то обстоятельство, что приводимые в работе Voegtlin (12) цифры несколько не согласуются с его выводом о снижении количества глутатиона в скелетных мышцах в зависимости от роста новообразования. Наши данные приведены в табл. 8 и 9.

Таблица 8. Изменения содержания восстановленного глутатиона в мышцах саркоматозной крысы в зависимости от роста опухоли

Серия	№ крысы	Количество SH формы глутатиона в мг% в мышцах крысы с						
		10-дневной опухолью	Серия	№ крысы	15-дневной опухолью	Серия	№ крысы	25-дневной опухолью
Первая	12	37,2 левая лапка 36,5 правая »	Первая	3	33,5 левая лапка 50,4 правая »	Первая	13	30,0 левая лапка 33,9 правая »
»	14	35,2 левая » 25,8 правая »	»	6	33,2 левая » 30,6 правая »	»	10	30,2 левая » 49,3 правая »
»	2	22,4 левая » 26,5 правая »	»	1	22,0 левая » 17,0 правая »	»	11	29,7 левая » 41,6 правая »
Вторая	16	25,0 левая » 24,5 правая »		6	18,6 левая » 16,2 правая »	»	9	38,6 »
»	17	29,4 левая » 28,7 правая »	11		28,5 левая » 24,5 правая »			
»	8	30,2 левая » 37,0 правая »						
»	6	34,2 левая » 33,8 правая »						
»	20	25,5 левая » 28,5 правая »						
»	21	19,8 левая » 16,8 правая »						
»	22	21,4 левая » 23,1 правая »						
Среднее		27,96			27,65			36,20

Как видно из табл. 8 и 9, количество обеих форм глутатиона находится в пределах нормы в скелетных мышцах саркоматозных крыс 10-, 15- и 25-дневной давности прививки. Если же мы рассмотрим средние цифры количеств обеих форм глутатиона в скелетных мыш-

Таблица 9. Изменение содержания окисленного глутатиона, выраженного в мг% в мышцах саркоматозных крыс, в зависимости от роста опухоли

		Количество SS глутатиона в мышцах крыс с						
Серия	№ крысы	10-дневной опухолью	Серия	№ крысы	15-дневной опухолью	Серия	№ крысы	25-дневной опухолью
Первая	12	7,1 левая лапка 9,9 правая »	Первая	3	6,7 левая лапка 10,4 правая »	Первая	13	10,4 левая лапка 10,7 правая »
»	14	6,35 левая » 5,5 правая »	»	6	15,6 левая » 3,5 правая »	»	10	9,0 левая » 3,1 правая »
»	2	8,15 левая » 12,65 правая »	»	1	11,3 левая » 10,5 правая »	»	11	12,75 левая » 9 10 2 »
Вторая	16	11,45 левая » 10,95 правая »	»	3а	4,8 левая » 8,1 правая »	»	9	15,1 правая »
»	7	7,35 левая » 7,10 правая »	»	11	3,75 левая » 6,15 правая »			
»	8	4,35 левая » 2,05 правая »						
»	6	2,15 левая » 5,45 правая »						
»	20	4,20 левая » 3,00 правая »						
»	21	4,45 левая » 7,6 правая »						
»	22	0,6 левая » 1,55 правая »						
Среднее:		6,045			7,995			10,18

цах в зависимости от роста опухоли, представленные в табл. 10, то можем отметить, что у крыс с 25-дневной опухолью среднее количество восстановленного глутатиона несколько увеличивается при отсутствии колебаний в среднем содержании восстановленного глутатиона в мышцах крыс с опухолями 10- и 15-дневной давности. Окисленный глутатион в среднем у саркоматозных крыс с 15-дневной опухолью несколько выше.

Таблица 10. Средние изменения SH и SS глутатиона в скелетных мышцах саркоматозных крыс в зависимости от давности прививки

Среднее количество глутатиона в мышцах у крыс с		
10-дневной опухолью	15-дневной опухолью	25-дневной опухолью
GSH 27,9 GSSG 6,45 Отношение 4,3	GSH 27,6 GSSG 8,12 3,4	GSH 36,2 GSSG 10,0 3,62

Из представленных в табл. 10 отношений между восстановленной и окисленной формой глутатиона видно, что, так же как непосредственно в опухолевой ткани, в ткани скелетных мышц происходит сдвиг в сторону падения отношения сульфгидрильного глутатиона к дисульфидному. В мышечной ткани этот сдвиг выражен значительно слабее, причем он более ясно выражен при сравнении данных для крыс с 10- и 15-дневной опухолью: отношения же обеих форм глутатиона у крыс с 15- и 25-дневной опухолью почти равны. Таким обра-

зом, в отношении изменений в обеих формах глутатиона в скелетных мышцах можно говорить о тенденции к уменьшению отношения между GSH и GSSG, указывающий на некоторую стабилизацию окисленной формы глутатиона.

Из приведенных выше табл. 8, 9, 10 видно, что в отличие от указаний Voegtlin нами не установлено падения содержания глутатиона в мышечной ткани саркоматозных крыс в процессе созревания опухоли. Не соответствуют с утверждением Voegtlin также наши экспериментальные данные относительно того, что до наступления некроза количество SH глутатиона в процессе роста новообразования на единицу веса опухоли падает.

Учитывая, что методы Woodward и Fry, Okuda Ogawa могут отразить содержание не только глутатиона, а целого комплекса иодсвязывающих веществ, мы, подводя итог нашим данным, можем прийти к следующим выводам:

1. Количество восстановленного глутатиона и других иодсвязывающих веществ в молодой опухолевой ткани велико.

2. Количество восстановленной формы глутатиона при развитии опухоли до наступления некроза снижается при одновременном повышении количества обратимо-окисленной формы, вследствие чего отношение восстановленной формы к окисленной в этом периоде развития опухоли снижается от 8,2 к 5,3 мг%.

3. Количество восстановленной формы глутатиона и других редуцированных веществ в опухоли при наступлении некроза резко снижается в результате их необратимого окисления, причем отношение восстановленных форм к окисленным приближается к единице.

4. Изменения количества восстановленного глутатиона и иодсвязывающих веществ в крови саркоматозных крыс в процессе роста опухоли не выходят за пределы нормы.

5. В процессе развития опухоли в мышечной ткани саркоматозных крыс намечается тенденция к сдвигу равновесия между восстановленной и окисленной формой глутатиона и других иодсвязывающих веществ в сторону повышения окисленной формы.

6. Колебания количества восстановленного глутатиона и других иодсвязывающих веществ в опухолевой ткани в процессе развития новообразования не находятся в прямой связи с изменением содержания этих веществ в крови и мышцах саркоматозных крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Okuda, Ogawa, Journ. of Biochem., 18, 75, 1933.—2. Woodward, Fry, Journ. biol. Chem., 97, 465, 1932.—3. Voegtlin, Mauer, Johnson, Science, 77, N 1936, 92, 1933.—4. Rondoni u. Pozzi, Ztschr. phys. Chem., 219, 22, 1933.—5. Владимиров, Галвяло, Макарова, Русск. физиол. журн., 15, 499, 1932.—6. Bersin, Ztschr. phys. Chem., 222, 171, 1933.—7. Berger, Peter u. Kurz, Ztschr. phys. Chem., 217, 255, 1933.—8. Bersin u. Logmann, Ztschr. phys. Chem., 220, 209, 1933.—9. Bersin, Marburg und Lahn, Ergebn. Enzymforsch., IV, 68, 1934.—10. Trahaut u. Minopoulos, Bull. Assoc. fr. Cancer, 21, 717, 1932.—11. Wilhelm u. Stern, B. Z., 260, 180, 1933.—12. Voegthlin a. Thomson, Journ. biol. Chem., 70, 801, 1926.

CHANGES OF GLUTATHIONE CONTENT IN TUMOURS IN RELATION TO GROWTH

A. S. Konikova and R. A. Lokshina

Biochemical Laboratory (Head: Prof. A. V. Blagoveschensky), Subtropical Branch of the Institute of Experimental Medicine, and the Experimental Laboratory (Head: Prof. A. M. Krichevsky) of the Ukrainian Research Institute of Dermatology and Venereal Diseases

1. Young tumour tissue exhibits a high content of reduced glutathione and other iodine binding substances.
2. During the development of the tumour preceding the appearance of necrosis the amount of reduced glutathione decreases, while the amount of reversibly oxidised glutathione is simultaneously increased. Owing to this the ratio of reduced to oxidised glutathione falls from 8.2 to 5.3 at this stage.
3. With the appearance of necrosis there is an abrupt fall of the amount of reduced glutathione and other reducing substances in the tumour as a result of irreversible oxidation: at this stage the ratio of the reduced to the oxidised forms approaches unity.
4. During the process of tumour growth in sarcome bearing rats the content of reduced glutathione and other iodine binding substances in the blood remains within the range of normal values.
5. In the muscle tissue of sarcoma bearing rats the ratio of reduced to oxidised forms of glutathione and other iodine binding substances tends to shift in favour of the oxidised forms during the process of tumour development.
6. In the course of tumour development there is no direct relation between the quantitative variations of glutathione and other iodine binding substances in the tumour tissue and the changes in the content of these substances in the blood of the sarcoma bearing rats.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АМИННОГО И ПОЛИПЕПТИДНОГО АЗОТА МЕЖДУ ЭРИТРОЦИТАМИ И ПЛАЗМОЙ В КРОВИ РАКОВЫХ БОЛЬНЫХ

М. Н. Ямпольская

Из кафедры биологической химии
Московского медицинского института
(зав.—проф. Б. И. Збарский)

Поступила в редакцию 13.I.1938 г.

На основании ряда работ Б. И. Збарским (1, 2) была предложена теория, согласно которой эритроциты являются регуляторами содержания аминокислот в плазме крови.

В этой связи представлялось интересным исследовать аминный и полипептидный азот в крови раковых больных, так как протеолитические процессы у раковых больных, как известно, повышены, а с другой стороны, имеет место и изменение всей морфологии крови с уменьшением количества эритроцитов. Можно было поэтому предполагать и значительные сдвиги в распределении азотистых веществ между форменными элементами и плазмой крови.

В настоящей работе исследовалось распределение аминного и полипептидного азота между эритроцитами и плазмой в крови раковых больных по сравнению с таковым у здоровых людей.

Кровь здоровых людей получалась в Институте переливания крови у доноров в возрасте от 30 до 45 лет; кровь раковых больных получена была в Онкологическом институте НКЗдрава.

Кровь у доноров и у больных бралась из поверхностной вены руки в количестве 10—12 см³ с добавлением щавелевокислого натрия из расчета 0,2%. Оксалатная кровь немедленно доставлялась в лабораторию и сейчас же осаждалась 5% раствором трихлоруксусной кислоты.

Определение аминокислот производилось по методу Фолина со следующими изменениями: 1) кровь до осаждения гемолизировалась, так как нам необходимо было определить аминокислоты в эритроцитах; 2) предложенный Фолиным осадитель был заменен 5% раствором трихлоруксусной кислоты. Определение полипептидного азота производилось способом, предложенным Hiller и van Nuyke в части гидролиза полипептидов; само же определение аминокислот после гидролиза производилось по Фолину.

Анализ крови произведено было всего 34:10 с кровью доноров и 24 с кровью больных.

Абсолютное количество аминокислот в цельной крови раковых больных оказалось во всех случаях повышенным (11,43 мг% в среднем) по сравнению с донорами (8,33 мг% в среднем) (табл. 1, 2 и 3).

Что касается распределения аминокислот между эритроцитами и плазмой, то больные резко разделялись на две группы.

У первой группы анемичных больных с анизо-пойкилоцитозом и олигохронемией аминокислот в эритроцитах было в среднем в 2 раза больше (21,52 мг%), чем в эритроцитах доноров (10,37 мг%) (табл. 1 и 2).

Вторую группу составляют больные, у которых анемия была слабее выражена; у них можно было констатировать меньшее повышение концентрации аминокислот в эритроцитах (13,93 мг%) по сравнению с донорами (10,37) (табл. 1 и 3).

Небольшое повышение содержания аминокислот замечается у больных в плазме, причем у первой группы больных концентрация аминокислот в плазме равняется в среднем 8,29 мг%, а у доноров — в среднем 6,81 мг%, у второй группы — 9,77 мг% (табл. 1, 2 и 3).

Меньшая концентрация аминокислот в плазме более анемичных больных указывает на то, что нарастание аминокислот в плазме не происходит, повидимому, в зависимости от разрушения эритроцитов.

Выведенный нами индекс $\frac{\text{аминокислот эритроцитов}}{\text{аминокислот плазмы}}$ у доноров оказался в среднем 1,84. У анемичных больных этот индекс в среднем равен 2,4, т. е. больше, чем у доноров, причем объем эритроцитов у этих больных составляет в среднем 26,6%, т. е. уменьшен также почти в 2 раза по сравнению с объемом эритроцитов у доноров (43,7%). У менее анемичных больных при повышенном содержании аминокислот в цельной крови индекс оказался близким к норме, даже несколько ниже ее — 1,4 (табл. 3). Таким образом, увеличение аминокислот в эритроцитах (на нашем материале) имеет прямое отношение к уменьшению количества эритроцитов (табл. 2).

Особого внимания заслуживает один больной, у которого оказалось 8% гемоглобина, а объем эритроцитов составлял 13%. В эритроцитах у него было найдено в 3 раза больше аминокислот (29,15 мг%), чем у доноров (10,37 мг%). Индекс $\frac{\text{аминокислот эритроцитов}}{\text{аминокислот плазмы}}$ составляет 4,7, т. е. увеличен больше чем в

3 раза по сравнению с индексом у доноров — 1,48.

Таким образом, в крови анемичных раковых больных при уменьшении объемного процента эритроцитов концентрация аминокислот не падает в цельной крови и резко возрастает в эритроцитах. Этот факт говорит за то, что эритроциты выполняют именно функцию переноса аминокислот, перегружаясь ими в случае анемии и поддерживая более или менее постоянный уровень их в плазме.

Это вполне согласуется с теорией проф. Б. И. Збарского (1) о регуляторных функциях эритроцитов по отношению к распределению аминокислот в крови. У менее анемичных больных не удается проследить этой закономерности. Повидимому, разрушению эритроцитов у раковых больных предшествуют какие-то сдвиги в азотистых фракциях крови, хотя и сама потеря воды кровью, как это часто бывает у раковых больных, может дать сильное увеличение содержания аминокислот в плазме, поскольку повышаются концентрации всех содержащихся в ней веществ.

При повторном обследовании 3 больных с слабо выраженной анемией (табл. 4) наблюдалось следующее. С течением ракового заболевания и нарастанием кахексии уменьшается количество эритроцитов, увеличивается аминокислот в цельной крови с преимущественным увеличением его в эритроцитах, следовательно, возрастает и индекс $\frac{\text{аминокислот эритроцитов}}{\text{аминокислот плазмы}}$.

В 5 исследованных нами случаях старых язв желудка с перигастритами также наблюдалось некоторое нарастание аминокислот в цельной крови. В наших случаях оно колебалось от 8,48 до 10,57 мг% (табл. 5).

Интересным представляется также распределение полипептидного азота. Полипептидный азот в цельной крови раковых больных повышен в 1,5—2 раза по сравнению с нормой, причем особенно это выделено у анемичных больных, у которых полипептидный азот состав-

Таблица 1. Распределение аминокислот и полипептидного азота в крови здоровых доноров в мг%

№ донора	Объемный процент		Концентрация аминокислот азота в мг%			Концентрация полипептидного азота в мг%			Отношение концентр. эритроц. концентр. плазм.	Возраст	Вс	Морфология крови
	эритроциты	плазмы	в цельной крови	в плазме	в эритроцитах	в цельной крови	в плазме	в эритроцитах				
1	43	57	7,94	6,08	10,41	1,7	4,93	2,34	8,37	36	71	Hb 80%, эр. 5,02 млн., л. 6 400; лейкоц. форм.: б. 1%, э. 14%, п. 1%, с. 50%, лимф. 30%, мон. 4%
2	42	58	9,01	7,24	11,47	1,5	5,94	3,04	9,95	45	74	Hb 80%, эр. 5,2 млн., л. 5 200; лейкоц. форм.: б. 1%, э. 2%, п. 1%, с. 57%, лимф. 32%, мон. 9%
3	44	56	9,62	6,54	13,54	2,0	2,49	1,91	3,25	35	76	Hb 84%, эр. 5,34 млн., л. 5 000; лейкоц. форм.: э. 1%, п. 2%, с. 64%, лимф. 30%, мон. 3%
4	40	60	7,00	5,80	8,80	1,5	5,69	3,05	9,65	39	65	Hb 82%, эр. 4,8 млн., л. 7 200; лейкоц. форм.: э. 3%, с. 56%, лимф. 37%, мон. 4%
5	44	56	9,25	7,70	11,25	1,4	4,46	2,14	7,34	34	75	Hb 70%, эр. 4,61 млн., л. 5 200; лейкоц. форм.: э. 1%, п. 1%, с. 70%, лимф. 25%, мон. 3%
6	44	56	8,34	7,27	9,70	1,3	5,03	2,80	8,37	32	79	Hb 72%, эр. 4,7 млн., л. 5 200; лейкоц. форм.: б. 2%, э. 3%, п. 2%, с. 55%, лимф. 33%, мон. 5%
7	44	56	9,22	8,44	10,22	1,2				92		Hb 84%, эр. 5,02 млн., л. 7 200; лейкоц. форм.: б. 1%, э. 3%, п. 1%, с. 66%, лимф. 25%, мон. 4%
8	40	60	7,2	6,26	8,62	1,3				35	68	Hb 77%, эр. 4,91 млн., л. 4 400; лейкоц. форм.: э. 2%, п. 1%, с. 54%, лимф. 35%, мон. 8%
9	42	58	7,69	6,16	9,80	1,5	8,77	3,86	15,54	29	81,3	Hb 73%, эр. 4,78 млн., л. 7 800; лейкоц. форм.: э. 4%, п. 1%, с. 66%, лимф. 25%, мон. 4%
10	42	58	8,0	6,69	9,90	1,4	10,26	6,88	14,92	36	81,3	Hb 75%, эр. 4,81 млн., л. 4 000; лейкоц. форм.: э. 1%, с. 63%, лимф. 30%, мон. 6%
Среднее			8,33	6,81	10,37	1,48	6,59	3,20	11,02			
									3,8			

Таблица 2. Распределение полипептидного и аминного азота в крови анемичных раковых больных

№ больного	Объемный процент		Концентрация аммоноазота в мг%			Отношение концентр. эритро. к концентр. плазм.		Концентрация полипептидного азота в мг%			Отношение концентр. эритро. к концентр. плазм.		Возраст	Вс	Клинический диагноз	Морфология крови
	эритроцитов	плазмы	в цельной крови	в плазме	в эритроцитах	в плазме	в цельной крови	в эритроцитах	в плазме	в цельной крови	в эритроцитах					
1	26	74	9,43	7,64	15,15	1,9	9,37	7,15	15,69	2,1	42	46,1	Canc. colli uteri	Hb 48%, эр. 3,28 млн., л. 20 400; лейкоц. форм.: э. 3%, п. 13%, с. 70%, лимф. 41%, мон. 3%, анизо-пойкилоцитоз, олигохронемия		
2	22	78	10,45	8,08	18,86	2,3	10,78	9,44	15,09	1,5			Canc. colli uteri	Hb 32%, эр. 3 млн., л. 8 200; лейкоц. форм.: э. 4%, п. 14%, с. 49%, лимф. 26%, мон. 7%, анизо-пойкилоцитоз, олигохронемия		
3	26,5	73,5	14,18	9,95	25,92	2,6	16,50	13,51	24,83	1,8	52	72	Canc. ventriculi Adenam. malign.	Hb 24%, эр. 2,25 млн., л. 20 400; лейкоц. форм.: э. 3%, п. 13%, с. 70%, лимф. 11%, мон. 3%; анизо-пойкилоцитоз, олигохронемия		
4	32	68	11,68	8,70	18,70	2,0	9,30	8,48	11,06	1,3	56	51	Canc. ventriculi incurabilis	Hb 64%, эр. 4,46 млн., л. 11 400; лейкоц. форм.: э. 1%, п. 10%, с. 57%, лимф. 13%, мон. 10%		
5	25	75	11,84	8,02	23,32	2,9	12,30	10,94	16,40	1,4	47	74	Canc. ventriculi incurabilis	Hb 30%, эр. 2,75 млн., л. 17 800; лейкоц. форм.: э. 5%, п. 9%, с. 68%, лимф. 12%, мон. 6%; анизо-пойкилоцитоз		
6	27	73	10,26	7,05	18,96	2,6					47		Canc. ventriculi inoperabilis	Hb 32%, эр. 2,71 млн., л. 11 100; лейкоц. форм.: э. 10%, п. 9%, с. 57%, лимф. 13%, мон. 10%; анизо-пойкилоцитоз		
7	26	74	12,02	8,24	22,81	2,8	16,88	16,97	16,61	0,9	56		Canc. ventriculi incurabilis	Hb 40%, эр. 3,1 млн.		
8	28	72	11,64	8,65	19,33	2,2	10,39	10,04	11,28	1,1	49	54	Canc. corporis uteri	Hb 36%, эр. 2,95 млн., л. 6 400; лейкоц. форм.: э. 11%, п. 9%, с. 47%, лимф. 27%, мон. 6%; анизо-пойкилоцитоз, олигохронемия		
Среднее			11,3	8,23	21,52	2,4	12,21	10,03	15,85	1,4						

Таблица 3. Распределение аминокислот и полипептидного азота в крови раковых больных со слабо выраженной анемией

№ больного	Объемный процент		Концентрация аминокислота в мг.-%			Концентрация полипептидного азота в мг.-%	Отношение концент. эритроц. к концент. плазмы	Возраст	Вс	Клинический диагноз	Морфология крови	
			в цельной крови	в плазме	в эритроцитах							
	эритроцитов	плазмы	в цельной крови	в плазме	в эритроцитах	в цельной крови	в плазме	в эритроцитах	в эритроцитах	в эритроцитах	в эритроцитах	в эритроцитах
1	44	56	9,36	8,83	10,80	1,2	6,43	7,13	52	60	Canc. ventriculi	Hb 65%, эр. 4,58 млн.
2	35	65	10,46	9,08	13,02	1,4		5,54	35	58,5	Canc. ventriculi	Hb 70%, эр. 4,65 млн., л. 5 500; лейкоц. форм.: э. 2%, п. 5%, с. 40%, лимф. 48%, мон. 5%, анисоцитоз
3	42	58	11,74	10,05	14,09	1,4	6,31	4,08	25	47	Canc. ventriculi Кружкоблестчатый рак	Hb 50%, эр. 3,45 млн., л. 6 800; лейкоц. форм.: э. 3%, п. 32%, с. 39%, лимф. 15%, мон. 5%, ридеровских — 2
4	36	64	13,84	12,34	16,52	1,3	13,04	11,82	35	50	Canc. ventriculi inoperabilis	Hb 64%, эр. 4,99 млн., л. 15 400; лейкоц. форм.: э. 7%, п. 2%, с. 58%, лимф. 14, мон. 8%, ридеровских — 1, небольшой анисопойкилоцитоз
5	41	59	12,24	11,25	13,62	1,2	12,31	10,0	53	63	Canc. ventriculi inoperabilis	Hb 68%, эр. 4,32 млн., л. 6 000; лейкоц. форм.: э. 3%, п. 4%, с. 47%, лимф. 44%, мон. 2%
6	43	57	9,88	8,56	11,95	1,3	9,84	8,04	42	61	Canc. laryngis	Hb 80, эр. 5,05 млн., л. 8 200; лейкоц. форм.: э. 2%, п. 5%, с. 51%, лимф. 35, мон. 7%
7	32	68	11,88	9,71	16,50	1,5			48	43,8	Canc. ventriculi et tumor ovarii	Hb 58%, эр. 4,02 млн., л. 10 800; лейкоц. форм.: п. 9%, с. 82%, лимф. 7%, мон. 2%; анисопойкилоцитоз, небольшая олигохрония
8	38	62	11,54	8,38	16,71	1,9	10,84	7,60	62	54	Canc. ventriculi	Hb 56%, эр. 4,09 млн., л. 9 000; лейкоц. форм.: э. 1%, п. 7%, с. 63%, лимф. 16%, мон. 13%, анисоцитоз; олигохрония
Среднее	38,9	61,1	11,36	9,77	13,93	1,4	9,79	8,11				
								11,97		1,5		

Таблица 4. Распределение аминного и полипептидного азота в крови трех раковых больных при повторном обследовании в мг%

№ больного	Объемный процент		Концентрация аминокислот азота в мг%			Отношение концентр. эритроц. к концентр. плазмы	Концентрация полипептидного азота в мг%			Отношение концентр. эритроц. к концентр. плазмы
	эритроцитов	плазмы	в цельной крови	в плазме	в эритроцитах		в цельной крови	в плазме	в эритроцитах	
1	26	74	9,43	7,64	15,15	1,9	9,37	7,15	15,69	2,1
	22	78	10,45	8,08	18,86	2,3	10,78	9,44	15,09	1,5
2	32	68	11,68	8,70	18,03	2,0	9,30	8,48	11,06	1,3
	26	74	12,02	8,24	22,64	2,7	16,88	16,97	16,61	0,9
3	43	57	11,36	9,87	13,34	1,3	9,25	3,73	16,54	4,4
	42	58	11,74	10,05	14,09	1,4	6,31	4,08	9,40	2,3

ляет в среднем 12,21 мг% (табл. 2), в цельной же крови доноров его содержится в среднем 6,57 мг%.

За исключением 1 случая (№ 7) у доноров полипептидный азот значительно ниже, чем у раковых больных.

Несмотря на более высокое содержание полипептидов в цельной крови раковых больных, их концентрация в эритроцитах ниже, чем у доноров, т. е. у раковых больных полипептиды в большинстве своем сосредоточены в плазме, благодаря чему отношение $\frac{\text{полипептид-ный азот эритроцитов}}{\text{полипептид-ный азот плазмы}}$ во всех случаях значительно ниже 1,4—1,5,

тогда как у доноров это отношение составляет в среднем 3,3 (табл. 1, 2, 3, 4 и 5). Это обстоятельство представляется нам возможным объяснить различным качественным и количественным характером полипептидов, находящихся в крови раковых больных и доноров, что весьма вероятно как следствие процессов усиленного распада белка у раковых больных. Некоторое повышение полипептидов наблюдается в крови язвенных больных, особенно больных с перигастритами, где также понижается индекс полипептидного азота.

Выводы

1. В цельной крови раковых больных повышено содержание как аминокислотного, так и полипептидного азота.

2. С усилением анемии у раковых больных возрастает отношение концентрации аминокислот азота в эритроцитах к концентрации его в плазме и индекс $\frac{\text{аминокислот азот эритроцитов}}{\text{аминокислот азот плазмы}}$ увеличивается в 2 и более раз (в 1 случае даже более чем в 3 раза).

3. Отношение концентрации полипептидного азота в эритроцитах к концентрации его в плазме, т. е. индекс $\frac{\text{полипепт. азот эритроцитов}}{\text{полипептид-ный азот плазмы}}$ значительно уменьшен у раковых больных по сравнению с донорами. Однако это не может служить характерным признаком раковых заболеваний, так как перигастриты у язвенных больных дают сходную картину.

Т а б л и ц а 5. Распределение аминного и полипептидного азота в крови больных язвой желудка и перитонитом в мг%

№ болюного	Объемный процент		Концентрация аминокислота в мг %			Отношение концентр. эритро- концентр. плазмы		Концентрация полипептидного азота в мг %			Отношение концентр. эритро- концентр. плазмы		Возраст	Вес	Клиниче- ский диагноз	Морфология крови
	эритроцитов	плазмы	в цельной крови	в плазме	в эритро- цитах	в цельной крови	в плазме	в эритроци- тах	в цельной крови	в плазме						
1	38	62	10,57	7,41	10,10	1,7	13,89	11,93	17,10	1,4	56	56	Подозрение на канцер	Нв 59%, эр. 4,05 млн., л. 5800; лейкоц. форм.: б. 1%, э. 11%, п. 1%, с. 47%, лимф. 35%, мон. 5%		
2	27	71	8,87	7,04	14,33	2,0	10,24	10,58	10,11	0,9	55	58	Подозрение на канцер	Нв 70%, эр. 5,15 млн., л. 6100; лейкоц. форм.: б. 1%, э. 5%, с. 37%, п. 4%, лимф. 48%, мон. 4%, морф. 1; неболь- шой анио-пойкилоцитоз		
3	47	53	9,51	8,02	11,19	1,4	11,03	8,18	14,25	1,7	58	67,5	Язвенный гастрит	Нв 64%, эр. 4,27 млн.		
4	39	61	9,95	8,92	11,53	1,2	4,95	5,08	4,47	0,9	48	55,4	Язва пилори- ческой части	Нв 72%, эр. 4,68 млн.		
5	40	60	8,48	6,64	11,25	1,6	4,85	2,76	8,00	2,8	48	72		Нв 74%, эр. 4,62 млн.		
Среднее		61,8	9,47	7,60	12,70	1,6	8,99	7,70	10,78	1,5	53	61,5				

4. Отношение $\frac{\text{азот аминокислот эритроцитов}}{\text{азот аминокислот плазмы}}$ резко возрастает у анемичных раковых больных, подтверждая теорию Б. И. Збарского (1) о роли эритроцитов как переносчиков и регуляторов аминокислот в крови. У анемических больных с сгущенной кровью это отношение близко к норме при повышенном содержании аминокислот в крови.
5. Высказана гипотеза, что плохое связывание полипептидов эритроцитами в крови раковых больных объясняется иным характером этих полипептидов, отличных химически от полипептидов нормальной крови доноров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Б. И. Збарский, Физиол. журн., XVII, 3, 439, 1934; Biochem. Ztschr., 135, 21, 144, 1923; 155, 495, 1925.—2. Збарский и Зубкова, Физиол. журн., XVII, 442, 1934.

ÜBER DER VERTEILUNG VON AMINO UND POLYPEPTID-STICKSTOFF ZWISCHEN ERYTHROZYTEN UND PLASMA IM BLUT VON KREBSKRANKEN

M. N. Jampolskaja

Aus dem Laboratorium f. biologische Chemie des
I. Moskauer Medizinischen Instituts (Vorst.: Prof.
B. I. Sbarsky)

1. Im Vollblut von Krebskranken ist der Gehalt an Aminosäuren, sowie an Polypeptid-Stickstoff erhöht.
2. Mit zunehmender Anämie erhöht sich im Blut der Krebskranken das Verhältnis der Konzentration des Amino-N in den Erythrozyten zu der Konzentration im Plasma, und der Index $\frac{\text{Amino-N der Erythrozyten}}{\text{Amino-N des Plasmas}}$ steigt an auf das doppelte und darüber hinaus (in einem Fall — mehr als auf das dreifache).
3. Das Verhältnis der Konzentration des Polypeptid-Stickstoffs in den Erythrozyten zu dessen Konzentration im Plasma, d. h. der Index $\frac{\text{Peptid-N der Erythrozyten}}{\text{Peptid-N des Plasmas}}$ ist bei Krebskranken im Vergleich zu gesunden Spendern bedeutend vermindert. Dies ist aber keine für Carcinom charakteristische Erscheinung, denn man beobachtet das gleiche Bild bei Ulcus-Kranken mit Perigastritis.
4. Das Verhältnis $\frac{\text{Aminosäuren-N der Erythrozyten}}{\text{Aminosäuren-N des Plasmas}}$ steigt bei anämischen Krebskranken sehr stark an.
- Dies bestätigt die Theorie von B. I. Sbarsky über die Rolle der Erythrozyten als Transportmittel und Regulatoren für die Aminosäuren des Bluts. Bei nicht anämischen Kranken mit eingedicktem Blut ist dieses Verhältnis nahe zu normal, obwohl der Gesamtgehalt des Bluts an Aminosäuren erhöht ist.
5. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass die schlechte Bindung der Polypeptide im Blut von Krebskranken an die Erythrozyten verursacht ist durch die qualitative Verschiedenheit dieser Polypeptide von den Polypeptiden des normalen Spenderbluts.

К ВОПРОСУ О СРАВНИТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ
СТРОФАНТИНА*С. А. Мирзоян*

Из отделения сравнительной физиологии животных Биологического института им. Тимирязева (зав. отделением — проф. Х. С. Коштоянц), Москва, и из кафедры фармакологии Ереванского медицинского института

Поступила в редакцию 18.IX.1937 г.

После того как в прошлом столетии впервые была введена в терапию наперстянка, делались упорные попытки выделить ее действующее начало и тем самым изучить это средство как химически, так и фармакологически. В результате этих исследований в настоящее время имеется большое количество работ, которые со всей ясностью показывают химическую природу и фармакологические особенности действия группы дигиталиса на сердечно-сосудистую систему.

Однако вопросом, который надо считать и до настоящего времени открытым, является вопрос о месте приложения действия сердечных гликозидов. Правда, имеется целый ряд косвенных фактов, которые в конечном итоге подтверждают миотропное действие сердечных гликозидов, например, сравнительно фармакологические работы Коренчевского на пульсирующих вакуолах *Paramecium*, но прямых указаний по этому вопросу в доступной мне литературе найти не удалось.

Преобладающее большинство авторов изучали фармако-динамику сердечных гликозидов на высокоорганизованных позвоночных животных или на изолированных органах этих животных. Чтобы выяснить вопрос о точке приложения, эти авторы были вынуждены прибегать к выключению нервной системы либо фармакологическим, либо хирургическим путем.

Полученные этим путем данные и легли в основу современного представления по вопросу о механизме действия сердечных гликозидов.

Однако немногочисленные еще работы последнего времени показывают, что для решения подобных фармакологических вопросов большое значение могут иметь объекты сравнительно-физиологических исследований. Эти объекты, благодаря своим анатомо-физиологическим особенностям, уже без искусственного вмешательства как фармакологическими агентами, так и оперативными методами выключения имеют наличие или отсутствие того или иного анатомического субстрата или функционального состояния какой-либо системы организма, что дает возможность более точно изучить действие яда на биологическом материале.

Получив результаты на таком материале и в таком разрезе, заново и с большим пониманием можно подойти к тем данным, которые накоплены на классических объектах физиологии и фармакологии (лягушка, кролик, собака и т. д.). Роль подобных сравнительно фармакологических работ подчеркивается рядом работ, вышедших из лаборатории проф. Х. С. Коштоянца, по предложению которого мы и поставили перед собой задачу изучить действие сер-

дечных глюкозидов (строфантина) на сравнительно физиологических объектах, выгодных для решения вопроса о точке приложения сердечных ядов.

Объект исследования, его особенности

Объектом настоящего исследования мы избирали сердце виноградной улитки (*Helix pomatia* L.). Сердце виноградной улитки представляет большой сравнительнофизиологический интерес по причине своеобразия строения иннервации, физиологические и фармакологические особенности которого подробно изучены в лаборатории проф. Коштойнца А. А. Зубковым.

Как известно, сердце улитки лишено интра- и эпикардиальных ганглиев и иннервировано только центральной нервной системой (из группы подглоточных ганглиев). Последние, по данным А. А. Зубкова, находятся в состоянии постоянного тонуса угнетающего сердечную деятельность. В то же время отсюда исходит координация ритмов предсердия и желудочков. Таким образом, центральная нервная система улитки выполняет по отношению к сердцу функции не только экстракардиальной, но и интракардиальной иннервации. Это обстоятельство позволяет раздельно воздействовать на мышечную часть сердца улитки и на иннервацию его.

Некоторые литературные данные по вопросу о действии ряда фармакологических агентов, в том числе и дигиталиса, на сердце улитки нам удалось найти в работах Vulpian A., Heckel E., Vita P. Vita специально исследовал действие дигиталиса, кофеина и вератрина и на основании полученных данных пришел к заключению, что действие дигиталиса на сердце улитки аналогично действию на сердце позвоночных животных. Vita в своих опытах работу сердца не регистрировал, а просто подсчитывал число сокращений сердца; яд в больших дозах вводился в легкие, следовательно, он всегда имел резорбтивное действие. Ten-Cate свои опыты производил над сердцем анаконды и показал, что малые дозы дигиталиса стимулируют сердечную деятельность, а большие — угнетают ее.

Методика наших опытов

Вскрывалась раковина улитки, и через надсеченную краевую вену выпускалась гемолимфа. Затем раковина удалялась. Животное укреплялось на пробковой пластинке. Обнажалось сердце, а также, когда это было необходимо, центральная нервная система. Сердце разрезалось над предсердно-желудочковой границей. Сокращение желудочков регистрировалось рычагом Энгельмана (тяга — 100 мг). Желудочек орошался непрерывным накапыванием раствора Рингера. Для воздействия строфантина на сердце нормальный рингер заменялся рингером с соответствующим содержанием строфантина (*G. Strophantinum*). Были приняты меры к тому, чтобы строфантин не попадал на центральную нервную систему.

В опытах с изучением действия строфантина на центральную нервную систему, на подглоточные ганглии накладывался ватный тампон, смоченный раствором Рингера с соответствующим содержанием строфантина.

Результаты

При локальном воздействии строфантина в концентрации от 10^{-5} до $1:200\,000$ на центральную нервную систему (подглоточные ганглии) получается первоначальное возбуждение — усиление центрального торможения, ведущее к замедлению сердечного ритма вплоть до кратковременной остановки работы сердца. Затем, вслед за возбуждением, наступает паралич — прекращение центрального

торможения сердца, приводящий к учащению сердечного ритма. Более слабые концентрации строфангина — 1 : 250 000, 1 : 300 000 и меньшие — не дают заметного эффекта (рис. 1).

Строфантин в разведении 1 : 10 000—1 : 800 000, наложенный непосредственно на сердце улитки, т. е. на сердце, находящееся под есте-

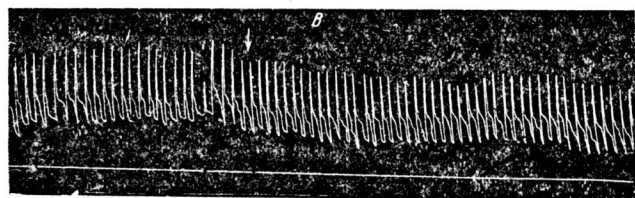
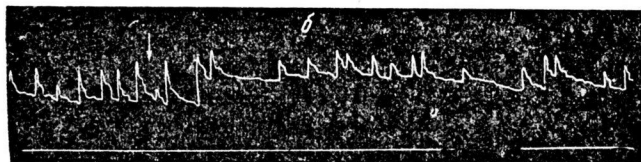
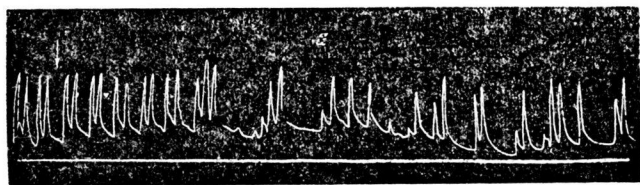
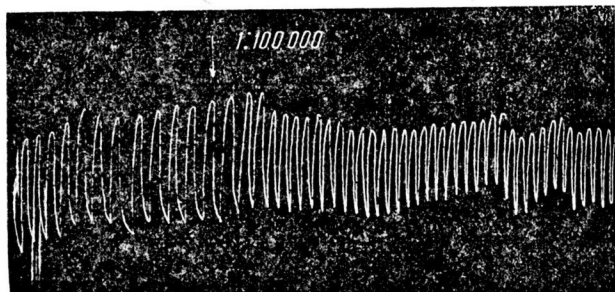


Рис. 1. Кривая сокращения сердца улитки при действии строфангина на центральную нервную систему. а — действие кристаллов строфангина б — действие строфангина в концентрации 1 : 200 000; в — действие строфангина в концентрации 1 : 300 000

ственным тормозным влиянием центральной нервной системы, дает во всех случаях угнетение амплитуды сердечных сокращений, учащение ритма и, наконец, остановку сердца. Если же центральная нервная система удалена, т. е. центральный тормозный тонус отсутствует, строфантин дает только уменьшение амплитуды сокращений с

Рис. 2. Кривая сокращения сердца улитки при действии строфангина в концентрации 1 : 100 000 на мышцу сердца при наличии центральной нервной системы



падением тонуса. Эффект развивается или сразу, или через 5—20 минут в зависимости от концентрации (рис. 2).

Локально приложенный к сердцу строфантин в концентрации 1 : 1 000 000—1 : 2 000 000 как в присутствии центральной нервной системы, так и без нее явно возбуждает сердечную мышцу, в силу чего учащается ритм и увеличивается амплитуда сердечных сокращений (рис. 3).

Дополнительно были поставлены опыты на продолжительность то-
низирующего действия строфангина с контролем на чистом рингере.

Выяснилось, что на фоне чистого рингера сердце улитки обыкновенно в состоянии работать 60—65 минут, в течение которых резко меняется характер кривой и прогрессивно падает ритм и амплитуда сердечных сокращений. Если же применять рингер со строфантином 1 : 2 000 000, то тонус, ритм и амплитуда сердечных сокращений долго поддерживаются на одном уровне и только через 2—2,5 часа начинают медленно падать. Наконец, при локальном действии строфантина на сердце 1 : 2 000 000, исчезают волнообразные колебания тонуса сердца, которые в норме наблюдаются почти во всех случаях; амплитуда и ритм сокращений становятся равномерными.

При сравнении локального действия разных концентраций строфантина на мышцу сердца (при наличии и отсутствии центральной нервной системы) и на центральную нервную систему (подглоточные ганглии) улитки прежде всего бросается в глаза неодинаковая поро-

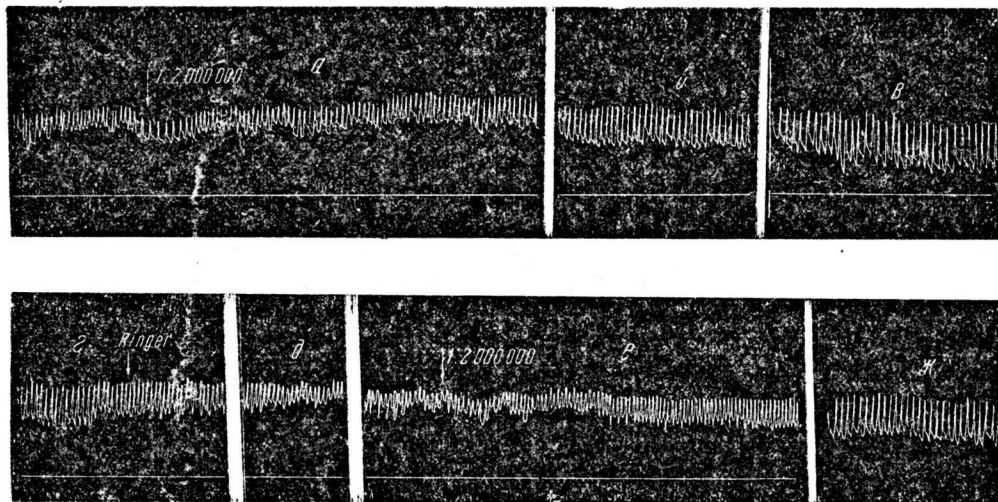


Рис. 3. Кривая сокращения изолированного сердца улитки: а — в момент дачи строфантина (1 : 2 000 000); б — через 3 минуты; в — через 7 минут; г — через 10 минут строфантин сменяется чистым рингером; д — на фоне рингера через 2 минуты; е — через 4 минуты рингер сменяется строфантином (1 : 2 000 000); ж — через 5 минут на фоне строфантина

говая чувствительность сердечной мышцы и нервных узлов. Нервные узлы примерно в 10 раз менее чувствительны, чем мышца сердца: пороговая концентрация, действующая на узлы, — 1 : 200 000, на сердечную мышцу — 1 : 2 000 000. Итак, действуя раздельно и параллельно на нервные узлы и мышцу сердца, мы в состоянии воспроизвести любую из основных трех фаз, обычно получаемых на изолированном сердце позвоночных животных в ходе действия наперстянки в зависимости от концентрации и времени.

Разумеется, мы не собираемся утверждать аналогию действия строфантина на сердце позвоночных и беспозвоночных животных (в наших опытах сердце улитки), но считаем небезынтересным показать ряд сходных черт в реакции на группу дигиталиса сердца высокоорганизованных позвоночных и животных беспозвоночных.

Мы считаем себя вправе поставить вопрос: не зависит ли последовательное действие наперстянки, наблюдаемое у позвоночных животных, также и от различной пороговой чувствительности к наперстянке различных нервных и мышечных структур сердца.

Для решения вопроса о том, является ли учащение сердечного ритма улитки под влиянием больших доз строфантина следствием выключения центрального тормозного тонуса или следствием непосредственного возбуждения мышцы строфантином, были поставлены дополнительные опыты. А. А. Зубковым было показано, что помещение поваренной соли и пилокарпина на подглоточные ганглии ведет к замедлению сердечного ритма вследствие увеличения тормозного то-

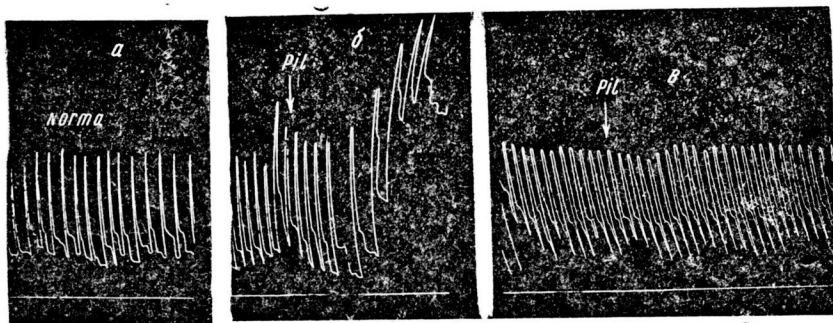


Рис. 4. Кривая сокращения сердца улитки при наличии центральной нервной системы. а — норма; б — раздражение подглоточных ганглиев пилокарпином в концентрации 1:1000; в — раздражение подглоточных ганглиев пилокарпином в концентрации 1:1000 на фоне непосредственного действия на сердце строфантина (1:100000)

нуса узла, а атропинизация самого сердца дает его учащение вследствие выключения этого тонуса. По нашим данным эти эффекты не получаются, если сердце предварительно подвергнуть действию строфантина 1:50000—1:100000.

Учащение ритма сердца под влиянием малых доз строфантина имеет иной механизм, ибо строфантин в концентрации 1:2000000,

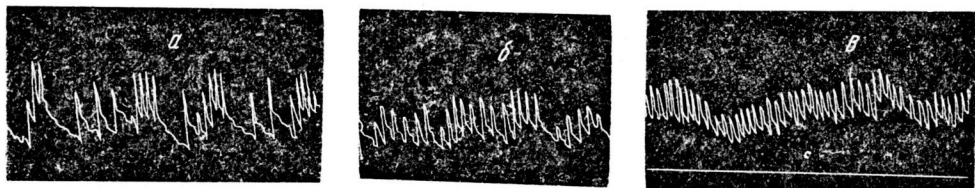


Рис. 5. Кривая сокращения сердца при наличии центральной нервной системы. а — норма; б — сокращение сердца под действием строфантина в концентрации 1:2000000; в — сокращение сердца под действием строфантина в концентрации 1:2000000 и последующего наложения атропина в концентрации 1:10000

примененный *in situ* в присутствии центральной нервной системы, дает учащение ритма, но последующее введение атропина (1:10000) дает дальнейшее учащение.

Следовательно, при малой концентрации строфантина учащение сердечного ритма есть результат возбуждающего действия строфантина на мышцу сердца. Это подтверждается опытами и без центральной нервной системы. Изолированное сердце улитки, учащенно сокращающееся под влиянием строфантина, реагирует на замену строфантина нормальным раствором Рингера, замедлением ритма и уменьшением амплитуды сокращений. Вновь действуя на сердце строфантином, мы получаем новое учащение и увеличение амплитуды сердеч-

ных сокращений (рис. 3). Поскольку в сердце улитки не обнаружено нервных клеток, мы можем утверждать, что в определенных концентрациях строфантин дает на сердце улитки явно возбуждающий эффект (как при наличии связей с центральной нервной системой, так и без них) и что, главное, этот эффект зависит от чисто миотропного действия строфантина.

Выводы

1. Высокие концентрации строфантина (1 : 10 000—1 : 80 000) при непосредственном действии на сердце виноградной улитки (*Helix pomatia* L.) вызывают учащение ритма и угнетение амплитуды сердечных сокращений; на изолированном же сердце улитки те же концентрации строфантина вызывают только угнетение амплитуды сердечных сокращений.

2. Низкие концентрации строфантина (1 : 1 000 000—1 : 2 000 000) в тех же условиях вызывают учащение ритма и усиление сердечных сокращений как при наличии, так и при отсутствии центральной нервной системы.

3. Локальное воздействие строфантина — 1 : 200 000 на подглоточные нервные узлы вызывает замедление сердечной деятельности и последующий паралич этих узлов — учащение сердечного ритма.

4. Сердце улитки можно считать выгодным объектом для фармакологических исследований и, возможно, для валоризации сердечных глюкозидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коштованц Х. С., Физиология и теория развития, 1932.—2. Зубков А. А., Сборник работ лаборатории сравнительной физиологии животных Биологического института им. Тимирязева, 1934.—3. Vita P., Rivista di Biologia, X, Fasc. V—VI, 1928.—4. Vulpian A., C. r. Acad. Sci., 88, 1879.—5. Heckel E., C. r. Acad. Sci., 88, 1879.—6. Ten-Cate, Contribution à la Physiologie et la Pharmacologie du coeur d'Anadonte, 1926.—7. Jung E., Arch. Zool. expér. et génér., IX, 421—444, 1881.

ZUR FRAGE DER VERGLEICHENDEN PHARMAKOLOGIE DES STROPHANTINS

von S. A. Mirsojan

Aus dem Laboratorium für vergleichende Physiologie des Biologischen Instituts nam. Timirjasew (Leiter: Prof. Ch. S. Koschtodjanz) und dem Laboratorium für Pharmakologie des Armenischen Medizinischen Instituts in Eriwan, S. S. R. A.

Unsere Aufgabe bestand darin, den Wirkungsmechanismus und die Angriffspunkte der Herzglykoside (speziell des Strophantins) an vergleichend-physiologischen Objekten festzustellen. Als Material wählten wir für unsere Untersuchungen das Herz der Weinbergschnecke, weil letzteres infolge seines eigenartigen Baus, seiner Innervation und seines Funktionsmechanismus von Standpunkt der vergleichenden Physiologie aus von grossem Interesse ist. Dem Herzen der Schnecke fehlen die intra- und epicardialen Ganglien, und es wird nur vom Zentralnervensystem aus innerviert (aus der Gruppe der Unterschlund-Ganglien). Die letzteren befinden sich, nach den Angaben von A. A. Subkow, im Zustande eines beständigen Tonus, der die Herztätigkeit zu hemmen bestrebt ist. Das Zentralnervensystem erfüllt, in bezug auf das Herz, nicht

nur die extrakardiale, sondern auch die intrakardiale Innervation, und daher ist es möglich, durch pharmakologische Präparate sowohl auf den Herzmuskel selbst, als auch auf die Herz-Innervation einzuwirken.

Schlussfolgerungen

1. Bei lokaler Einwirkung von Strophantin in subst. und in Verdünnungen bis zu 1:200 000 auf das Zentralnervensystem erfolgt anfänglich eine Erregung des zentralen hemmenden Zentrums, die zur Verlangsamung der Herztätigkeit und bis zum Herzstillstand führt. Darauf folgt Paralyse des Zentrums (das Aufhören der zentralen Hemmung der Herztätigkeit), die eine Beschleunigung des Herzrhythmus zur Folge hat. Noch schwächere Strophantin-Konzentrationen rufen keine Wirkung mehr hervor.

2. Strophantin in Verdünnungen von 1:10 000 bis 1:800 000, unmittelbar auf das Schneckenherz in situ angewandt, d. h. auf das Herz, welches unter dem natürlichen hemmenden Einfluss des Zentralnervensystems steht, führt in allen Fällen zu einer Verringerung der Amplitude der Herz-Kontraktionen, zu einer Beschleunigung des Rhythmus und schliesslich zu Herzstillstand.

3. Strophantin in Verdünnungen von 1:1 000 000 bis 1:2 000 000, lokal auf das Herz angewandt, sowohl bei Gegenwart des Zentralnervensystems, als auch ohne dasselbe (bei isoliertem Herzen), erregt den Herzmuskel deutlich: es vergrössert sich infolgedessen die Amplitude der Herz-Kontraktionen und der Herzrhythmus wird beschleunigt.

Da im Schneckenherz Nervenzellen nicht aufgefunden worden sind, können wir die Behauptung aufstellen, dass Strophantin, in bestimmten Konzentrationen die Herzarbeit stimuliert und dass der Haupteffekt dabei nur von der rein myotropen Wirkung des Strophantins ausgelöst wird.

РОЛЬ ОДНОСТОРОННЕЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ В КИШЕЧНОМ ВСАСЫВАНИИ

Д. Л. Рубинштейн и В. В. Львова

Из отдела биологической физико-химии
ВИЭМ, Москва

Поступила в редакцию 15.VI.1937 г.

Задача исследования

Большинство исследователей, изучавших кишечное всасывание, не могли объяснить все наблюдаемые явления одними лишь законами диффузии и осмоса и вынуждены были предполагать наличие специальных механизмов, обеспечивающих активный перенос воды и растворенных веществ из кишечника, — перенос, независимый от осмотических и диффузионных градиентов (или даже направленный против них). Подобная направленная, односторонняя проницаемость неоднократно изучалась на коже лягушки, ставшей классическим объектом для такого рода исследований. Однако на самой кишечной стенке обычные методы изучения всасывания не позволяют сравнивать скорость прохождения одних и тех же веществ в обоих противоположных направлениях и устанавливать, таким образом, существование односторонней проницаемости.

Исключение составляет в этом отношении методика, которую предложил Mond (1927). Эта методика заключается в искусственном промывании, с одной стороны, кишечной полости, с другой — кровеносных сосудов кишечника, причем диффундирующие вещества добавляются попеременно к той или другой промывной жидкости. При помощи этой методики Mond смог обнаружить одностороннюю проницаемость кишечной стенки для кислой краски цианола. При промывании кишечных сосудов рингеровским раствором, содержащим 0,02% цианола, краска уже через несколько минут в заметном количестве диффундировала в кишечник. Между тем при введении в кишечник даже десятикратной концентрации краски (0,2%) последняя в течение 2—3 часов не проникала в сосуды. Таким образом, найденная Mond односторонняя проницаемость была направлена всегда из крови в полость кишечника, т. е. против направления физиологического всасывания.

Естественно, возникает вопрос, не обладает ли кишечная стенка по отношению к каким-либо другим веществам односторонней проницаемостью в направлении физиологического всасывания — односторонней проницаемостью, которая могла бы играть роль в процессе нормального поглощения веществ из кишечной полости. Скорее всего этого можно ожидать по отношению к физиологически важным и необходимым организму веществам, нормально всасываемым в кишечнике. Поэтому в настоящей работе, посвященной выяснению этого вопроса, наряду с красками, служившими объектом для опытов Монда, нами была исследована также проницаемость кишечной стенки для глюкозы, для которой у млекопитающих доказано активное всасывание.

Методика

Нами применялась, с небольшими изменениями, методика Монда, позволяющая определять количество растворимого вещества, продиффундировавшего в любом направлении — как из кишечной полости в кровеносные сосуды, так и в обратную сторону. Для промывания кишечника одна канюля вводится в двенадцатиперстную кишку (в место соединения ее с пилорусом), другая — в конец тонкой кишки. Для промывания сосудов приводящую канюлю вводят в *a. intestinalis communis*, выводящую — в воротную вену печени. При этом в отличие от Монда мы вводили канюлю в воротную вену печени не в месте соединения воротной вены и *v. abdominalis*, а ниже поджелудочной железы, чтобы избежать откладывания проникшего вещества в печени. Давление, под которым пропускалась промывная жидкость, регулировалось мариоттовым сосудом и поддерживалось в сосудах и в кишечнике на одинаковом уровне, равном 18—20 см водяного столба. Это делалось с той целью, чтобы избежать фильтрации всей жидкости в целом, вместо прохождения одного растворенного вещества.

Кровеносные сосуды предварительно промывались рингеровским раствором, кишечник — 0,65% раствором NaCl. В этих же жидкостях растворялись исследуемые нами вещества. Нами изучалось прохождение красок как кислых (кислый фуксин и оранжевый Ж), так и основных (метиленовая синь и метилвиолет). Прохождение краски можно было обнаружить непосредственно, на-глаз, по окраске промывной жидкости. В некоторых опытах количество прошедшей краски колориметрировалось. В следующей серии опытов изучалось прохождение глюкозы.

Прохождение красок

В первую очередь нами были испытаны некоторые кислые краски (кислый фуксин, оранжевый Ж), для которых можно было ожидать такого же одностороннего прохождения через кишечную стенку, как для исследованной Мондом кислой краски цианола. Это ожидание полностью оправдалось.

Если через кишечные сосуды пропускать рингеровский раствор, содержащий краску оранжевый Ж в концентрации 0,25%, то уже в течение первых 15 минут наблюдается заметное выхождение краски в протекающий через кишечник раствор NaCl. В обратном направлении краска проходит несравненно хуже: при пропускании ее через кишечник только через 1 час удается обнаружить слабое окрашивание протекающей по сосудам жидкости. Сходная и даже еще более резкая односторонность наблюдалась для кислого фуксина (в концентрации 0,5%). В кишечную полость он проникал так же быстро, как оранжевый, между тем как даже в течение 1 часа и больше его нельзя было заметить в промывной жидкости, проходящей по сосудам. Повторные опыты, поставленные с этими красками, дают постоянно совпадающие результаты.

Опыты с основными красками (метиленовая синь и метилвиолет) показали, что и для них односторонность сохраняет то же направление: из кровеносных капилляров в кишечник. Особенно наглядные результаты дала метиленовая синь. Уже вскоре после начала опыта в

Таблица 1. Количество метиленовой сини (в мг), прошедшее в кишечник за 30 минут

Проба	1	2	3	4	5	6	7
Опыт 4.I.1937 г.	Следы	0,0024	0,0044	0,0049	0,0053	0,0041	0,0040
» 8.I.1937 г.	»	0,0026	0,0049	0,0045	0,0043	0,0044	0,0041

полости кишечника оказывалось заметное количество краски, хотя обычно лишь через полчаса или 1 час количество выходящей краски оказывалось достаточным для колориметрирования. В табл. 1 мы

приводим в качестве примера некоторые данные по количеству краски, проходящей в кишечник за последовательные получасовые интервалы из 0,05% раствора. В обратном направлении (из кишечника в кровь) краска не проходила даже при применении десятикратной концентрации.

Опыты с метилвиолетом дали сходные результаты, хотя и менее наглядные вследствие того, что выхождение краски в кишечник делалось заметным лишь через 1 час (и достигало более значительной скорости через 2—3 часа).

Таким образом, наши опыты подтверждают данные Монда об одностороннем движении красок через кишечную стенку, причем это движение не зависит от знака заряда краски и имеет как для кислых, так и для основных красок одинаковое направление, противоположное направлению физиологического всасывания.

Прохождение глюкозы

Описанная Мондом односторонняя проницаемость кишечной стенки может играть роль в процессе всасывания лишь в том случае, если она в известных условиях имеет физиологическое направление. В поисках вещества, для которого это имело бы место, естественно было от красок перейти к веществам, нужным организму, например, глюкозе. Как известно, для последней опытами прежних исследователей и особенно новейшими работами Верцара доказано активное всасывание в кишечнике млекопитающих. Мы воспользовались методикой Монда для изучения скорости прохождения глюкозы в обоих противоположных направлениях у лягушки. Всасывание глюкозы исследовали уже на лягушке при помощи мондовской методики Gellhorn и Northup (1933), однако с совершенно другими целями, вследствие чего прохождение глюкозы определялось ими лишь в одном направлении без учета вопроса об его возможной односторонности.

В наших опытах содержащий глюкозу раствор пропусклся в одних случаях по сосудам, в других — через кишечник с соблюдением тех же условий, как и в предыдущих опытах. Применявшаяся жидкость состояла из смеси равных объемов раствора Рингера и 3,15%

Таблица 2. Количество глюкозы (в мг), проходящее в течение 15 минут

Проба	В сосуды	В кишечник
1	0,075	0,104
2	0,084	0,175
3	0,090	0,048
4	0,101	0,173
5	0,106	0,172
6	0,111	0,181
7	0,084	0,219
8	0,079	0,125
9	0,083	0,099
10	0,093	0,148
11	0,138	0,127
12	0,070	0,120
Среднее . . .	0,093	0,141

раствора глюкозы. Количество прошедшей глюкозы определялось по методу Hagedorn-Jensen. Каждая проба промывной жидкости собиралась в течение 15 минут и содержала количество сахара, прошедшее через исследуемую мембрану за этот интервал времени. В следующей

таблице для примера приведены два протокола опытов, иллюстрирующих ход выхода глюкозы, в первом опыте из кишечника в сосуды, во втором — из сосудов в кишечник.

В других опытах прохождение глюкозы аналогичным образом прослеживалось в течение 2—3 часов через 15-минутные интервалы. Количество глюкозы, проходящее при этих условиях за 15 минут в сосуды, равнялось в среднем 0,105, 0,140, 0,093, 0,138 и 0,230 мг. Для выхода глюкозы в кишечник получался соответственно следующий ряд цифр: 0,141, 0,121, 0,167, 0,081, 0,092, 0,096, 0,046 и 0,063 мг. Сопоставление этих двух рядов цифр показывает, что для скорости прохождения глюкозы из кишечника в сосуды и в обратном направлении мы получаем величины одного и того же порядка: различия между ними не выходят за пределы индивидуальных колебаний.

Таким образом, в противоположность описанным выше краскам, глюкоза при своем прохождении через кишечник лягушки не обнаруживает никакой односторонности. Ее движение как в одном, так и в другом направлении представляет, очевидно, простую, ничем не осложненную диффузию.

Опыты с изолированным кишечником

Чтобы ближе подойти к пониманию описанной Мондом (и наблюдавшейся также нами) односторонней проницаемости кишечной стенки для красок, мы поставили дополнительную серию опытов по прохождению краски через изолированный кишечник.

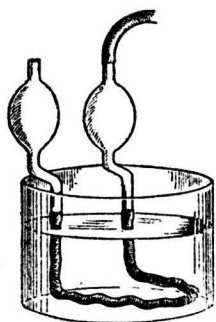


Рис. 1

Кишечник отделялся от брюшайка и укреплялся на двух канюлях, служивших для тщательного отмывания кишечника и наполнения его исследуемой жидкостью или чистым физиологическим раствором. Эти канюли, имевшие посредине шарообразное расширение, вводились одна — в дуоденум, вторая — в конец тонкой кишки. На последнюю надевалась резиновая трубка, служившая для перемешивания содержащейся в кишечнике жидкости с жидкостью, находящейся в расширении канюль.

Кишечная петля на канюлях подвешивалась в стаканчики с 10 см³ рингеровского раствора (рис. 1). Для опытов применялась метиленовая синь в концентрации 0,02%, причем в одних случаях раствор краски находился в кишечнике, в других — в наружном сосуде. Опыты продолжались 3 часа; жидкость в кишечнике перемешивалась каждые 15 минут.

Количество краски, прошедшей за 3 часа из наружного раствора в полость кишечника, в среднем из всех (25) поставленных нами опытов равнялось 0,031 мг. Количество краски, проходившей за такой же промежуток времени из кишечника в противоположном направлении, составляло (в среднем из 30 опытов) 0,048 мг. Таким образом, результаты этих опытов стоят в резком противоречии с данными, полученными по методике Монда, при применении которой метиленовая синь переходит односторонне в кишечник. В настоящих опытах краска шла даже несколько хуже в направлении кишечника, чем из него. Впрочем, этому последнему различию не следует придавать значения, так как, вследствие малого объема кишечной полости и недостаточно частого перемешивания содержащейся в ней жидкости, условия диффузии для проникающей в кишечник краски несколько ухудшены. При одинаковом диффузионном градиенте скорость диффузии метиленовой синьки через кишечную стенку в обоих противоположных направлениях должна быть приблизительно одинакова.

Результаты опытов

В своей монографии, посвященной проблеме проницаемости, Gellhorn приписывает односторонней проницаемости кишечной стенки, доказанной опытами Монда, решающее значение для понимания процессов кишечного всасывания. Его не останавливает при этом то обстоятельство, что направление односторонней проницаемости, описанной Мондом для красок, прямо противоположно тому, в котором происходит всасывание. Решающим он считает установление самого факта односторонней проницаемости кишечника. Что же касается его направления, то новых результатов, по мнению Гельхорна, следует ожидать от изучения вместо чуждых организму красок физиологически важных веществ. «Было бы весьма важно, — говорит он, — если бы вопрос об односторонней проницаемости кишечника, представляющий основную проблему в учении о всасывании, был выяснен путем дальнейших опытов на веществах, присущих организму» (1932, стр. 190).

Результаты наших опытов над глюкозой не оправдывают этих ожиданий и не позволяют приписать односторонней проницаемости какой-либо роли в процессе всасывания сахара в кишечнике лягушки. Как мы видели, глюкоза диффундировала в наших опытах с практически одинаковой скоростью в направлении нормального всасывания и в противоположную сторону. Впрочем, не следует слишком поспешно обобщать этот результат и переносить его на другие виды животных. Для млекопитающих, у которых доказано активное всасывание глюкозы кишечной стенкой (Verzar, 1936), имеются, повидимому, все предпосылки для более быстрого прохождения ее из кишечной полости в капилляры, чем в обратную сторону.

Таким образом, односторонняя проницаемость, описанная для красок Мондом и подтверждаемая также нашими опытами, не имеет, очевидно, никакого отношения к физиологическим процессам кишечного всасывания. Тем не менее механизм этой резко выраженной односторонней проницаемости должен получить объяснение.

Для его понимания существенное значение имеет сравнение результатов опытов, поставленных по методике Монда, с опытами прохождения краски через изолированную кишечную петлю. Согласно Монду, в последнем случае диффузия совершается крайне медленно вследствие недостаточно крутого диффузионного градиента; только при пропускании промывной жидкости через кишечные сосуды эта жидкость оказывается настолько сближенной с содержимым кишечной полости, что диффузия между ними может достигнуть значительной скорости. В противоположность этим теоретическим рассуждениям наши опыты показывают, что метиленовая синь, находящаяся в кишечнике, свободно выходит в наружную жидкость, омывающую его серозную поверхность, но не появляется в жидкости, пропускаемой через кишечные сосуды. Причину этого парадоксального явления нужно, очевидно, искать не в слизистой поверхности кишечника, свободно пропускающей краску, но в эндотелии кровеносных сосудов.

Из различных предположений, выдвигаемых Мондом, в качестве возможных объяснений наблюдаемой им односторонней проницаемости следует, вероятно, согласиться с тем, что краска не может быть обнаружена в протекающей через сосуды жидкости потому, что она адсорбируется на их стенках.

Чтобы понять, каким образом сильная адсорбция краски стенками кровеносных капилляров может привести к ее одностороннему

прохождению из капилляров в кишечник, но не в обратном направлении, следует рассмотреть следующую модель (рис. 2). Представим себе слоистую мембрану, состоящую из двух слоев, из которых один обладает в отношении данной краски сильной адсорбционной способностью («адсорбционный слой» *A*), между тем как другой имеет очень слабую (но двустороннюю) проницаемость («диффузионный слой» *B*). Как известно, для адсорбции характерно то, что из очень разбавленного раствора адсорбируемое вещество извлекается почти полностью, между тем как доля вещества, адсорбируемая из крепкого раствора, относительно незначительна. Поэтому, если такая мембрана омывается со стороны *A* раствором краски концентрации *c*, а со стороны *B* — чистой водой, то краска дойдет до слоя *B* в концентрации, мало отличающейся от начальной, и диффузионный

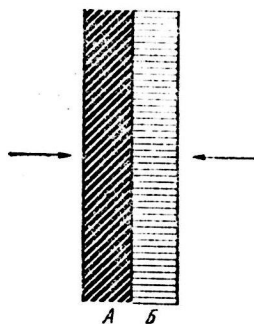


Рис. 2

градиент, устачавливающийся в этом слое, будет весьма значительным. Во втором случае, когда краска непосредственно омывает слой *B*, условия прохождения через последний будут приблизительно таковы же или немногим лучше, чем в предыдущем случае. Но теперь в слой *A* проникает лишь незначительное количество краски, прошедшее через диффузионный слой, и адсорбция, не игравшая заметной роли в первом случае, скажется теперь в полной мере, снижая концентрацию почти до нуля. В результате наша мембрана будет проявлять одностороннюю проницаемость, значительно лучше пропуская краску в направлении от *A* к *B*, чем в противоположную

сторону. Конечно, такая односторонность будет сохраняться лишь до тех пор, пока адсорбция в слое *A* не достигнет насыщения.

Мы попытались экспериментально воспроизвести подобную мембрану, накладывая плотный слой коллодия (диффузионный слой) на тонкую цементную пластинку (адсорбционный слой). Нам удавалось этим путем получить двуслойную мембрану, значительно лучше пропускающую метиленовую синь при соприкосновении ее с цементом, чем в том случае, когда она омывала коллоидный слой. Результаты были, однако, весьма изменчивы в зависимости от индивидуальных колебаний в приготовлении мембран, в частности, от степени подсушивания и уплотнения коллоидной пленки.

В ы в о д ы

1. При исследовании по методике Монда многие как кислые, так и основные краски обнаруживают одностороннее прохождение из кровеносных сосудов в кишечную полость.

2. Этой односторонней проницаемости нельзя приписывать какой-либо роли в физиологических процессах кишечного всасывания. Глюкоза движется в обоих направлениях с приблизительно одинаковой скоростью.

3. В изолированной кишечной петле движение краски (метиленовой сини) совершается одинаково хорошо в обоих противоположных направлениях. Одностороннее прохождение краски, наблюдаемое при применении методики Монда, зависит, повидимому, от поглощения продиффундировавшей краски эндотелием кровеносных сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельхорн Э., Проблема проницаемости, Москва, 1932.—2. Gellhorn E. a. Northup, Amer. Journ. of physiol., 103, 382, 1933.—3. Mond R., Pflüg. Arch., 206, 172, 1924.—4. Verzar F. and McDougall, Absorption from the intestine, London, 1936.

THE RÔLE OF ONE-SIDED PERMEABILITY IN INTESTINAL ABSORPTION

D. L. Rubinstein and V. V. Lvova

From the Deptm. of Bio-physical Chemistry, Institute of Experimental Medicine, Moscow

1. With the use of Mond's experimental method many acid dyes, as well as basic ones, can be shown to pass unidirectionally from the blood vessels into the intestinal lumen.

2. No physiological importance whatever with regard to the processes of intestinal absorption can be attributed to this phenomenon of one-sided permeability. Glucose moves in both directions at approximately equal rates.

3. In the surviving intestinal loop the passage of the dye (methylene blue) proceeds equally well in both the opposed directions. The one-sided passage of the dye observed when the Mond method is used is evidently due to absorption of the diffusing dye by the endothelium of the blood vessels.

ДЕЙСТВИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА СИНУСОКАРОТИД-
НУЮ ЗОНУС. Н. Асратян и А. И. КузнецовИз кафедры фармакологии Военно-
медицинской академии РККА
им. С. М. Кирова

Поступила в редакцию 22.V.1937 г.

Во время наркоза функция всех органов в той или иной степени понижается. Эта степень зависит главным образом от морфологических и физиологических свойств реагирующего объекта, с одной стороны, и от физических и химических свойств действующего вещества — с другой. Те, подчас глубокие, изменения, которые претерпевает при наркозе деятельность центральной нервной системы с ее важнейшими бульбарными центрами, аппарат кровообращения и дыхания и ряд других органов и систем могут зависеть не только от непосредственного влияния наркотиков на соответствующие клетки в этих органах; функция многих органов при наркозе может изменяться косвенно или рефлекторно; можно предположить, что нарушения дыхания и кровообращения при наркозе зависят от изменения рефлекторной деятельности важных сосудистых зон, в том числе синусокаротидной зоны. Можно думать, что эти изменения связаны с характером и концентрацией наркотического вещества, циркулирующего в крови.

Здесь может идти речь о прямом влиянии наркотика на рецептивные субстанции *sinus caroticus*. Впрочем, этим не отрицается возможность другого положения: рефлекторная деятельность синусокаротидной области может измениться и потому, что соответствующие центральные части рефлекторной дуги находятся во время наркоза в новом функциональном состоянии или тонусе. Если признать эти факты вероятными, то надо считать, что эффективность многих терапевтических средств, применяемых в случаях наркозного шока, коллапса, упадка или остановки дыхания и сердца, может быть связана с функциональным состоянием синусовых рецептивных элементов и бульбарных центров в данной стадии наркоза. В опытах *in vivo* трудно судить о том, в какой степени соматические расстройства при наркозе зависят от непосредственного влияния вещества на центры и в какой — от рефлексов, вызываемых действием его на различные рефлексогенные зоны. В частности, эта трудность возникает в отношении роли синусокаротидной области. Однако существует ряд экспериментальных данных, которые говорят об изменении под влиянием наркотических веществ характера рефлексов, исходящих из этой зоны. Известно, например, что при уретановом наркозе сосудистые рефлексы *sinus caroticus* сенсibiliзируются [Florey и Marvin (1)], дыхательные же рефлексы сохраняются в полной мере [С. Neumans и J. J. Bouckaert (2)]. Хлороформ усиливает вагусную реакцию синуса [Hering (3)], а сосудистые рефлексы угнетает [Vercauteren (4)]. Эфир также ослабляет эти последние (1, 4). Классические опыты школы Neumans (5) в области физиологии и фармакологии синуса и кардиодепрессора были поставлены под таким наркозом (хлоралоза и хлоралозан), ко-

торый, судя по данным этой школы, не влияет на рефлексы (сосудистые, сердечные и дыхательные), исходящие из этих зон; есть даже данные (Vercauteren) о том, что хлоралозан стимулирует вазомоторную реакцию синуса. Сомнифен и нумал в больших дозах угнетают сердечные [van den Linden (6)] и сосудистые рефлексы (Vercauteren) этой зоны.

Вышеприведенные факты получены *in vivo* в опытах, которые не решают вопроса о роли каротидной области отдельно от роли соответствующих центров в соматических последствиях наркоза. Суждение о состоянии рефлексов с синуса при наркозе, в результате непосредственного влияния последнего на его воспринимающие импульсы приборы, может дать метод изолированного *in situ* синуса, предложенный впервые С. Неуманс (7).

Этот метод позволяет исследовать непосредственное действие наркотических веществ на рецептивные субстанции синусокаротидной области при одновременном учете возникающих при этом изменений в функции центров с помощью регистрации кровяного давления и дыхания. Но опыты на изолированном синусе могут быть решающими только в том случае, если он реагирует на те концентрации наркотических, которые имеют значение для целого организма. Значение указанного метода не ограничивается только этой физиологической стороной. Изучение влияния этих веществ на рефлекторную деятельность синуса помогает в распознавании его сложной функции, связанной, повидимому, со сложностью его тонкой и недостаточно изученной структуры, имеющей корни в различных эмбриологических зачатках и связанной с соседними нервно-сосудистыми образованиями (а. *sagotis*, n. *sympathicus*, n. *vagus*, n. *depressor*, ганглии симпатической и парасимпатической системы, нерв Неринга и др.).

Наркоз рецептивных субстанций и исследование их чувствительности к некоторым фармакологическим ядам могут дать указания на выяснение этой сложной морфологии и связанной с ней функции синусокаротидной зоны.

Мы в нашей работе пользовались методикой изолированного синуса децеребрированной кошки по методу Неуманс в модификации Полякова (8). Показателем рефлекторных изменений синусовой области было избрано трахеальное дыхание. Из наркотических для опытов мы взяли несколько веществ, представителей различных химических групп: из носителей группы хлора — хлороформ, хлоралгидрат и хлоралозу, из эфиров — этиловый эфир и представитель группы уретанов — этилуретан. Все эти вещества растворялись в рингер-локковской жидкости *ex tempore* за исключением хлороформа, основной раствор которого готовился накануне опыта. Для целей изучения характера действия наркотиков на синус перфузия их производилась или в течение 0,5—1 минуты, или в течение 5—10 и более минут.

Действие наркотических веществ на дыхательные рефлексы синусокаротидной зоны

Хлороформ (опыты на 3 кошках) в концентрациях: 1:100 000, 1:50 000, 1:25 000, 1:10 000, 1:1 000, 1:200 и 1:100 вызывает рефлекторное возбуждение дыхания — повышение амплитуды дыхательных движений.

Минимальной активной концентрацией хлороформа оказалась 1:100 000, при которой амплитуда повышалась лишь на 1 мм и то не во всех случаях. Остальные разведения всегда давали стимулиру-

рующий эффект, наиболее выраженный при пропускании растворов 1:200 и 1:100 (увеличение амплитуды на 2—6 мм). Эффект этот начинался или тотчас после включения раствора в перфузионную систему и держался на одинаковом уровне в течение всей перфузии, или постепенно нарастал до максимума в конце ее (рис. 1 и 5). После

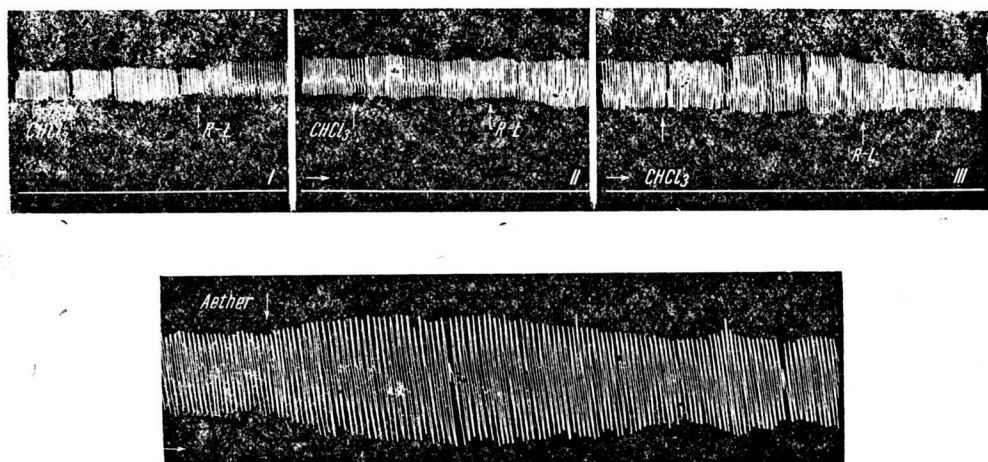


Рис. 1. Верхняя кривая—действие хлороформа (I—1:100 000, II—1:50 000, III—1:25 000) на каротидный синус. Нижняя кривая—длительное пропускание эфира 1:100 через изолированный каротидный синус

смены яда на нормальный рингер-локковский раствор дыхание вскоре же становилось первоначальным по характеру; но после концентраций 1:500, 1:200 и 1:100 эффект их сохранялся иногда в стадии отмывания и даже сменялся кратковременным угнетением. В небольшой части опытов отмечалось начальное временное угнетение дыха-

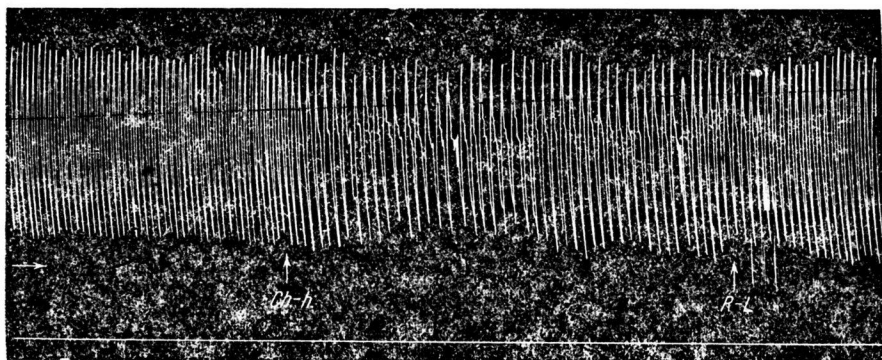


Рис. 2. Действие хлоралгидрата 1:1000 на каротидный синус

ния и даже аритмия при перфузии разведений 1:1 000, 1:500, 1:100; вслед за этим следовал обычный, уже описанный возбуждающий эффект. Наконец, бывали случаи, когда эти растворы обуславливали только тормозящее действие.

При длительном пропускании хлороформа 1:100 мы наблюдали вслед за стимуляцией дыхания явное угнетение его; оно держалось до конца перфузии и иногда некоторое время после выключения яда из системы.

Хлоралгидрат (опыты на 6 кошках) применялся в концентрациях 1:100 000, 1:50 000, 1:25 000, 1:10 000, 1:1 000, 1:200, 1:100. Первые три в 50% случаев давали возбуждающий эффект в виде повышения амплитуды с максимумом в середине перфузии (в среднем на 3 мм); в остальных случаях эти концентрации оказались неактивными. При пропускании разведений 1:10 000 и 1:1 000 отме-

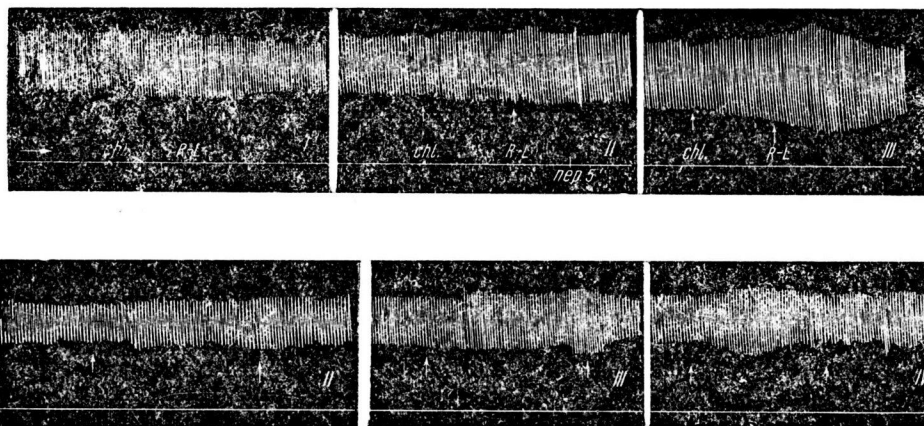


Рис. 3. Верхняя кривая — действие хлоралозы на каротидный синус в разведениях: I — 1:500 000, II — 1:250 000, III — 1:1 000. Нижняя кривая — действие эфира на каротидный синус в концентрациях: II — 1:25 000, III — 1:10 000, IV — 1:1 000

чалось угнетающее действие (рис. 2) или отсутствие всякого эффекта. Дозы 1:200 и 1:100 в большинстве случаев давали понижение амплитуды (на 3 мм) с последующим повышением (на 3—6 мм) (рис. 5); в части опытов — только небольшое возбуждение дыхания (на 0,5—1 мм), стимулирующее действие от этих концентраций

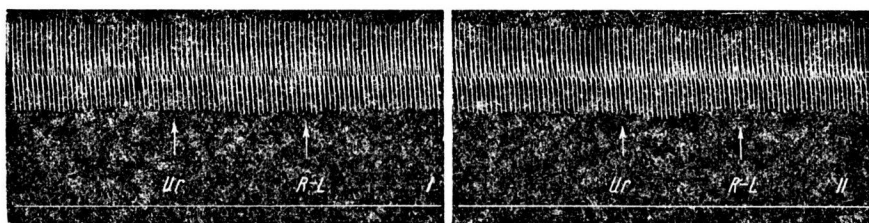


Рис. 4. Действие уретана на каротидный синус в разведениях: I — 1:10 000, II — 1:1 000

оставалось и в стадии отмывания, сменяясь иногда временным угнетением. При длительной перфузии через синус двух указанных крепких разведений мы обнаружили заметное угнетение дыхательного центра, наступавшее вслед за начальным возбуждением его и длившееся равномерно в течение всей перфузии.

Действие хлоралозы было исследовано на 2 животных. На первом из них она применялась нами последовательно в разведениях 1:50 000, 1:10 000 и 1:1 000; из них только последняя дала ничтожное повышение амплитуды дыхания (на 0,5). В другом случае были применены концентрации: 1:1 000 000, 1:500 000, 1:250 000, 1:100 000, 1:50 000, 1:20 000, 1:5 000, 1:1 000 и 1:200. Здесь они

все оказали возбуждающее действие на дыхательный центр в виде увеличения амплитуды, а концентрация 1 : 200, кроме того, вызвала учащение ритма (рис. 3 и 5). При этом отмечалось почти полное соответствие между дозой и силой эффекта, несмотря на пропускание этих растворов попеременно. Самыми активными оказались концентрации 1 : 1 000 и 1 : 200. Возбуждающий эффект начинался вскоре же после начала перфузии и достигал максимума к концу ее (на 10—20 мм) и держался некоторое время после смены яда на нор-

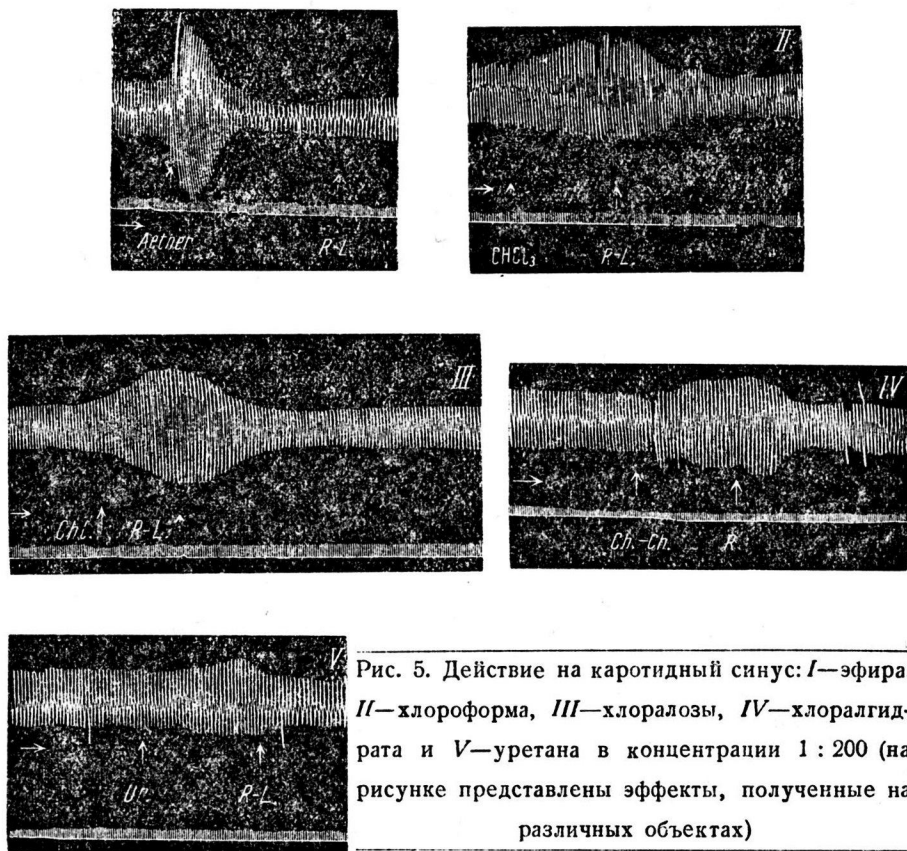


Рис. 5. Действие на каротидный синус: I—эфира, II—хлороформа, III—хлоралозы, IV—хлоралгидрата и V—уретана в концентрации 1 : 200 (на рисунке представлены эффекты, полученные на различных объектах)

мальный рингер-локковский раствор. Длительное пропускание двух только что упомянутых растворов хлоралозы давало длительный стимулирующий эффект, переходивший затем в угнетение дыхания.

Эфир (опыты на 7 кошках) применялся в разведениях: 1 : 100 000, 1 : 50 000, 1 : 25 000, 1 : 10 000, 1 : 1 000, 1 : 500, 1 : 200, 1 : 100 и 1 : 50. Он тоже стимулировал дыхание (рис. 3). Но если при концентрациях от 1 : 100 000 до 1 : 500 эфир проявлял этот эффект не всегда и в нерезкой степени (в среднем амплитуда повышалась на 3 мм), то разведения 1 : 200, 1 : 100 и 1 : 50 всегда давали его и притом достаточной силы (увеличение размаха дыхательных движений на 10—20 мм вместе с учащением дыхания (рис. 5); в некоторых опытах за этой стимуляцией следовало значительное угнетение дыхания. Максимум действия приходился обычно на середину перфузии этих концентраций. В небольшой части опытов эфир 1 : 100 проявлял обратное действие — урежение и понижение амплитуды. При длительной перфузии

крепких растворов эфира мы констатировали или равномерную в течение всего пропускания стимуляцию дыхания, или, чаще всего, постепенное нарастание ее в течение первых 3—4 минут, затем медленное снижение амплитуды ниже нормы (рис. 1).

Уретан при кратковременном пропускании в растворах 1:10 000, 1:1 000, 1:500, 1:200 и 1:100 (опыты на 5 кошках) проявлял рефлекторное возбуждение дыхательного центра (рис. 4 и 5). Это действие, в сравнении с эффектом от других исследованных нами веществ было минимальным: среднее увеличение амплитуды дыхания равнялось 0,5—3 мм. Эффект нарастал постепенно в течение всего пропускания и быстро сменялся нормой при отмывании яда. Длительная перфузия уретана в разведении 1:200 и 1:100 давала тот же эффект, а в одном случае при этом появилось угнетение дыхания.

Таким образом, несомненным является, что стимулирующее действие наркотических веществ на дыхание при кратковременной перфузии их растворов через изолированный каротидный синус выражено в общем весьма слабо и непостоянно; иногда вместо него констатируется угнетение, особенно при хлоралгидрате. Их сравнительная активность не исследовалась нами специально на одном и том же объекте, но из анализа всех данных, и особенно данных, полученных от одинаковых концентраций, следует, что наиболее резкий стимулирующий эффект проявляет эфир, затем — хлороформ и хлоралоза, далее следует хлоралгидрат, а наименьший эффект дает уретан. На рис. 5 сопоставлены эффекты от одной и той же концентрации различных наркотических веществ.

Возбуждающее действие наркотиков на дыхательный центр через рефлексогенную синусокаротидную зону значительно уступает по своей силе действию таких веществ, как ацетилхолин, лобелин, никотин и другие рефлекторные возбудители дыхания.

Как видно из всех фактов, изложенных выше, наиболее эффективным действием на дыхание обладают крепкие концентрации наркотических: хлороформ 1:200 и 1:100, хлоралгидрат 1:200 и 1:100, хлоралоза 1:1 000 и 1:200, эфир 1:200, 1:100 и 1:50, уретан 1:200 и 1:100. Эти концентрации могут быть созданы в организме лишь при очень глубоком наркозе в условиях эксперимента или при отравлении¹. Однако ввиду того, что и более слабые разведения оказывают некоторый стимулирующий эффект на дыхание через посредство каротидной зоны, можно думать, что в ранние периоды наркоза в происхождении начального возбуждения дыхания участвуют рефлексы с синуса, обусловленные прямым действием наркотических веществ на его чувствительные элементы.

Из сопоставления всех данных по угнетающему действию этих ядов на дыхание при длительной перфузии через синус можно сделать вывод о том, что сила этого действия примерно равна силе стимулирующего эффекта их при кратковременной перфузии.

Изменение возбудимости синусокаротидной зоны при местном действии на нее наркотических веществ

При постановке опытов первой серии уже а priori возник вопрос о состоянии чувствительности каротидного синуса под влиянием наркотических веществ. Речь могла идти о химической и механической чувствительности, которые, согласно de Castro (10), школы С. Не-

¹ По Robbins (9), при наркозе содержание эфира в крови достигает 0,115—0,187%; для хлороформа эти цифры колеблются в пределах 0,02—0,06%.

umans (5) и др., имеют различную локализацию в этой области: за первую главным образом «ответствен» *glomus caroticum*, за вторую — главным образом *bulbus caroticus* с прилегающими частями бифуркации *a. carotis*. Мы поставили перед собой задачу: можно ли длительным пропусканием крепких растворов наркотиков или последовательным кратковременным воздействием возрастающих разведений добиться полной или частичной невозбудимости рецептивных субстанций этой зоны? Для решения такой задачи нами были предприняты специальные опыты по анализу действия на синус возбуждающих веществ, с одной стороны, и механических и физических факторов — с другой. Подобный анализ производился до и во время или после пропускания через синус наркотических ядов. Из химических веществ для анализа были взяты ацетилхолин, CO_2 , лобелин, никотин, цитизин, адреналин в дозах, наверняка и безосшибочно возбуждающих дыхания при кратковременной перфузии [Поляков (8), С. Н. Асратян (11), Кузнецов (12)]. Для анализа механической чувствительности

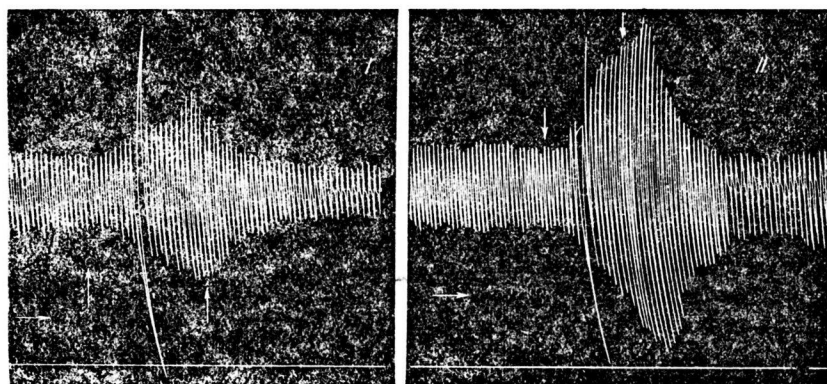


Рис. 6. Действие на каротидный синус ацетилхолина (1 : 100 000): I — в норме, II — после кратковременных пропусканий возрастающих концентраций хлороформа 1 : 100 000 — 1 : 500)

было избрано: прекращение тока перфузионной жидкости через синус путем зажатия приводящей или отводящей трубки; первое, как известно, создает понижение внутрисинусового давления и, как его результат, возбуждение дыхания, а второе вызывает обратные эффекты [Моисеев (13), Neumans, Bouckaert и Dautrebande (14)]; в качестве физического агента было применено искусственное нагревание синусовой зоны стеклянным У-образным термодом; последний плотно и неподвижно укреплялся (в штативе) в области *bulbus caroticus*; в нем циркулировала вода, подаваемая из мариоттовского сосуда через змеевик в ванне аппарата (температура 42°). В ответ на такое раздражение дыхательный центр реагировал возбуждением.

Хлороформ (опыты на 2 кошках). В одном опыте повторные кратковременные пропускания хлороформа в возрастающих концентрациях (1 : 100 000, 1 : 50 000, 1 : 25 000, 1 : 10 000, 1 : 1 000 и 1 : 500) не только не снизили возбудимости синуса к ацетилхолину (1 : 100 000), но даже повысили ее (рис. 6). В другом опыте мы применили длительную перфузию крепкой концентрации хлороформа (1 : 100); в результате получили полную, однако легко обратимую невозбудимость синуса к ацетилхолину 1 : 500 000, никотину 1 : 500 000 и почти необратимое исчезновение реакции на CO_2 (рис. 7). Результат первого из упомянутых экспериментов можно объяснить сохранением повышен-

ной чувствительности синусовых рецептивных субстанций к моменту перфузии ацетилхолина, благодаря чему усилилась реакция на последний; быть может, от воздействия малых доз хлороформа прекращает свое разрушающее действие на ацетилхолин тканевая экстераза и тем самым обеспечивается эффективность ацетилхолина; в этом предположении нас укрепляет общеизвестное свойство хлороформа в малых дозах задерживать действие ферментов. Получается некоторая аналогия с действием эзерина на ацетилхолиновую реакцию изолированного каротидного синуса. Описанное действие слабых растворов хлороформа на ацетилхолиновый эффект при чередовании их пропусков облегчалось полной обратимостью их действия; вследствие этого было предотвращено общее протоплазматическое влияние хлороформа, проявляющееся при несколько больших концентрациях, нежели те, которые активны в отношении ферментов. Приведенное объясне-

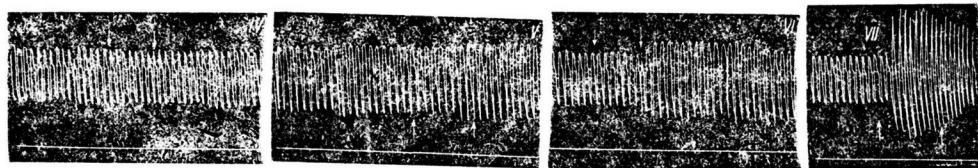
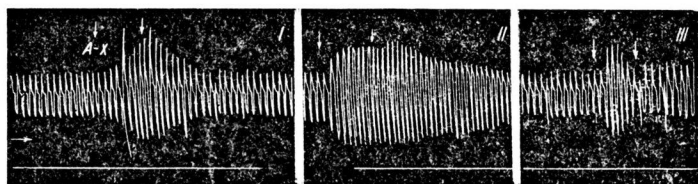


Рис. 7. Действие на каротидный синус ацетилхолина 1 : 500 000 (I и IV), никотина 1 : 500 000 (II и V) и CO_2 (III и VI); верхний ряд—эффекты до пропускания, нижний ряд—эффекты на фоне длительной перфузии хлороформа 1 : 100 (на кривой VII представлен эффект от нагревания синуса)

ние сенсibilизирующего действия хлороформа на ацетилхолиновый ответ синуса может быть спорным и не единственным: быть может, существуют и другие моменты в этом интересном явлении, которые надо учитывать при трактовке упомянутого факта.

Упомянем здесь, что при резорбтивном действии хлороформа в определенную фазу его Неринг получил усиление сердечно-вагусной реакции от раздражения синусового нерва. Вероятно, при известных дозах хлороформа усиливается возбудимость и рефлекторной синусокаротидной зоны, и ее центральных приборов. Но при более глубоком воздействии хлороформа, при проявлении его общепротоплазматических свойств чувствительность синусовых рецептивных элементов к фармакологическим и физиологическим агентам резко снижается. По нашим опытам, это сильнее всего сказывается в отношении реакции на CO_2 .

По van Esveld (15), при неглубоком хлороформном наркозе отмечается понижение возбудимости сосудистого центра к CO_2 , а при глубоких степенях его все сосудистые реакции подавляются; при этом резко угнетаются также вазомоторные рефлексы синуса (Verscauteren). Таким образом, большие концентрации хлороформа в крови или в питательной жидкости создают в рефлексогенной синусокар-

тидной зоне и в ее центральных механизмах состояние, обратное тому, какое создается при малых его концентрациях.

Хлоралгидрат (опыты на 2 кошках). Некоторое ослабление реакции синуса к ацетилхолину (1 : 100 000) отмечалось в одном из экспериментов после двукратного кратковременного пропуска раствора 1 : 100. Еще более заметно это влияние обнаружилось в том же опыте после многократных, но тоже кратковременных перфузий возрастающих разведений хлоралгидрата (см. выше). В другом случае пропускание крепких растворов этого яда (1 : 100 и 1 : 50) привело к полному исчезновению чувствительности, в первую очередь к CO_2 , никотину 1 : 1 000 000, лобелину 1 : 100 000 и адреналину 1 : 50 000; в меньшей степени это проявилось в отношении ацетилхо-

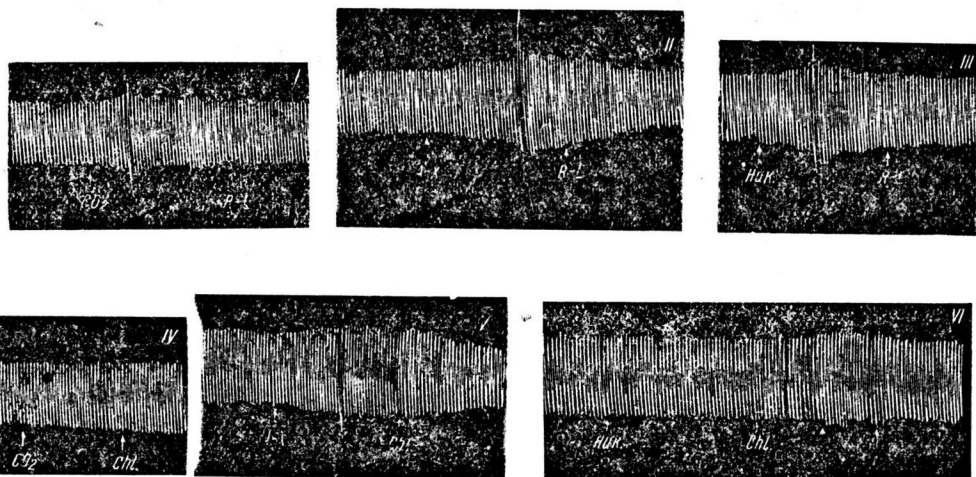


Рис. 8. Действие на каротидный синус CO_2 (I и IV), ацетилхолина 1 : 1 000 000 (II и V) никотина 1 : 1 000 000 (III и VI); верхний ряд—до пропуска и нижний ряд—на фоне длительного пропуска хлоралгидрата 1 : 100 (на кривой VI показан также эффект от понижения в утрисинусового давления)

лина 1 : 1 000 000 (рис. 8). Получается впечатление, что к парализующему влиянию хлоралгидрата мало чувствительна ацетилхолиновая реакция синуса, но очень чувствительна (как и при хлороформе) реакция на CO_2 и ганглионарные яды.

Хлоралоза (опыты на 4 кошках). Повторные кратковременные пропускания хлоралозы могут привести к почти полной и длительной утрате реактивности каротидного синуса на ацетилхолин. Так, в одном опыте этого удалось добиться в отношении концентрации его 1 : 100 000 после повторного воздействия хлоралозы 1 : 50 000, 1 : 10 000 и 1 : 1 000; однако длительное отмывание синуса рингер-локковским раствором смогло восстановить его возбудимость к той же дозе анализатора. Такой же эффект можно получить при длительной перфузии хлоралозы; например, раствор ее 1 : 1 000 после 7-минутного пропуска вызывал полное и длительное исчезновение реакции на ацетилхолин в разведении 1 : 1 000 000, но при этом сохранялась реакция на CO_2 и никотин 1 : 500 000 (рис. 9). В другом опыте длительное (в течение 10 минут) воздействие хлоралозы 1 : 4 000 сняло действие ацетилхолина 1 : 500 000 CO_2 , лобелина 1 : 200 000 и никотина 1 : 500 000; понадобилось получасовое промывание синуса рингер-локковским раствором для того, чтобы хоть отчасти возвратить синусу его возбудимость; при этом последняя верну-

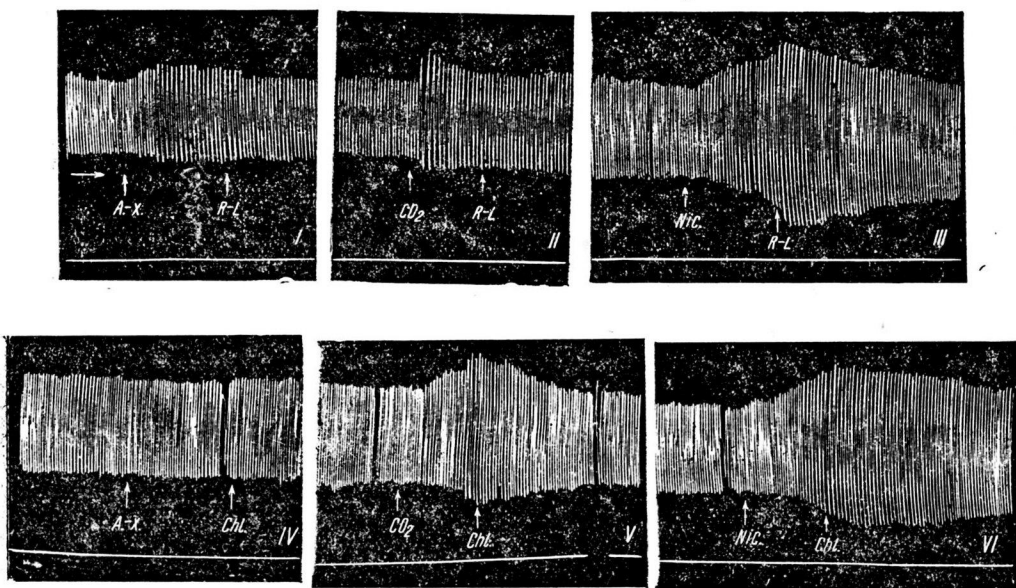


Рис. 9. Действие на каротидный синус ацетилхолина 1 : 1 млн. (I и IV), CO₂ (II и V) и никотина 1 : 500 000 (III и VI); верхний ряд—эффекты до пропускания, нижний ряд—эффекты на фоне пропускания хлоралозы 1 : 1000

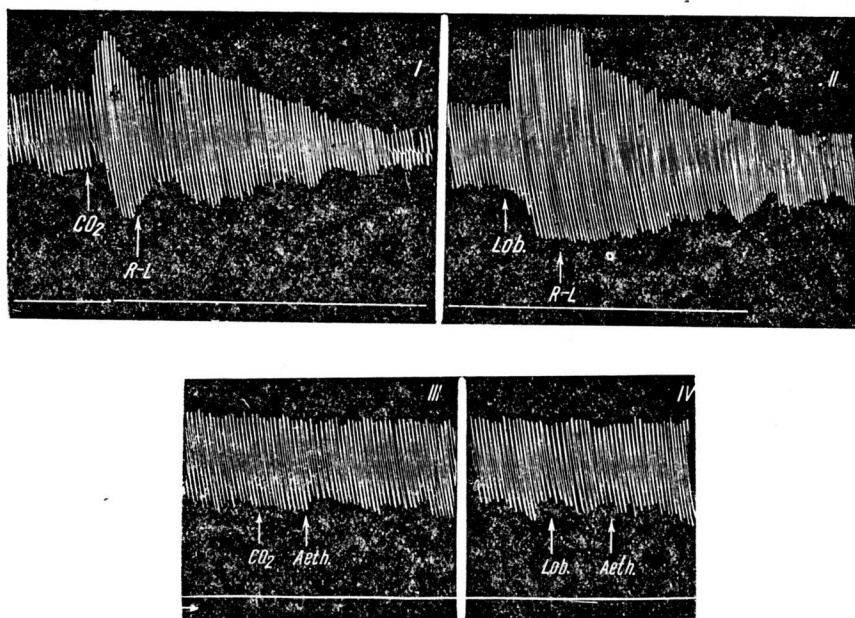


Рис. 10. Действие на каротидный синус: CO₂ (I и III) и лобелина 1 : 20 000 (II и IV); верхний ряд — эффекты до перфузии, нижний ряд — эффекты на фоне перфузии эфира в концентрации 1 : 50

лась в отношении CO₂, лобелина и никотина быстрее, чем в отношении ацетилхолина. Совершенно аналогичную картину мы получили в другом опыте, в котором применялась хлоралоза в концентрации 1 : 5 000 она сняла эффект ацетилхолина 1 : 500 000, CO₂ лобелина 1 : 100 000 и никотина 1 : 500 000.

Из приведенных опытов следует заключить, что под влиянием хлс-

ралозы даже в относительно слабых разведениях легко теряется возбудимость синуса к ацетилхолину. Значительно более крепкие разведения и более длительное пропускание хлоралозы требуются для снятия реакции синуса на ганглионарные яды и CO_2 .

Эти данные расходятся с данными Vercauteren, по которому ортохлоралоза (хлоралозан) в обычных наркотических дозах не только не угнетает вазомоторных рефлексов синуса, но даже возбуждает их; лишь в очень больших дозах она их тормозит. Но зато данные, полученные нами в отношении возбудимости синуса под влиянием хлоралозы, согласуются с теми данными, которые получили другие авторы, изучавшие влияние ее на сосудистый и дыхательный центры.

Erpinger (16), van Esveld, Eversmann (17) обнаружили понижение и даже полное исчезновение чувствительности этих центров, в частности, к CO_2 .

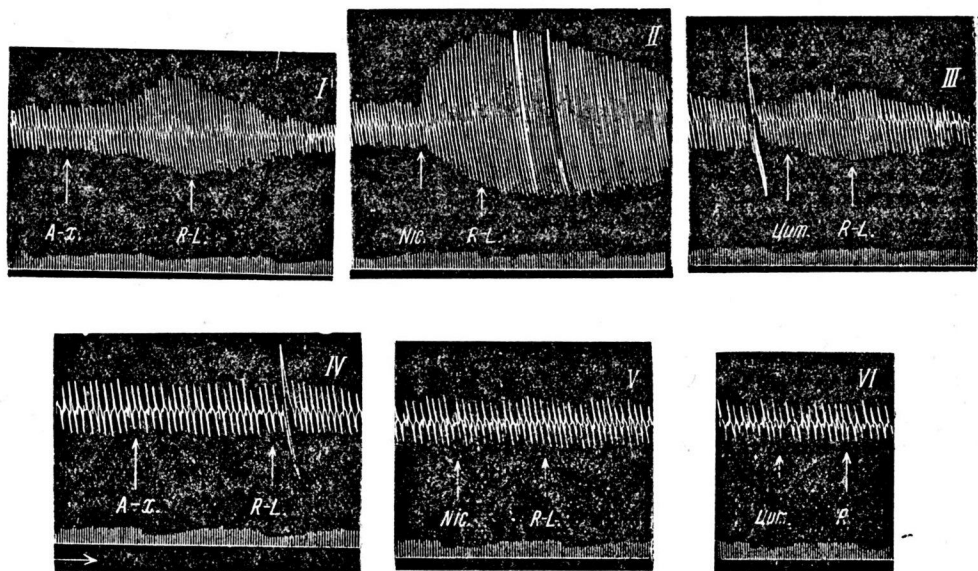


Рис. 11. Действие на каротидный синус: ацетилхолина 1:100 000 (I и IV), никотина 1:50 000 (II и V) и пилотизина 1:50 000 (III и VI); верхний ряд—до пропускания, нижний ряд—после длительного пропускания эфира 1:100

Эфир (опыты на 4 кошках). Длительные пропускания больших доз эфира, например, 1:100 и 1:50, приводят к полной невозбудимости каротидного синуса к многим агентам, например, лобелину 1:20 000, CO_2 , никотину 1:50 000, ацетилхолину 1:100 000 и цитизину 1:50 000 (рис. 10 и 11). Тот же эффект могут дать кратковременные перфузии возрастающих доз эфира или повторное пропускание одной большой дозы.

Такое угнетающее или парализующее действие эфира на возбудимость синусовой рефлексогенной зоны находит себе аналогию в таком же действии эфира на тонус сосудистого бульбарного центра. Помимо работы Vercauteren, цитированной нами выше, укажем здесь на аналогичные наблюдения Cathcart и Clark (18). В указанном отношении — местном на синус и резорбтивном на центры — есть сходство между хлороформом и эфиром.

Уретан при длительном действии в разведении 1:100 лишь значительно ослабляет, но полностью не снимает возбудимости рецеп-

тивных субстанций синуса к CO_2 ; так же примерно он действует на чувствительность их к никотину 1:1 000 000 и лобелину 1:20 000 и совсем мало изменяет реакцию на ацетилхолин в разведениях: 1:1 000 000 и 1:100 000 (рис. 12)

Малая активность уретана при резорбтивном действии отмечена Neumans и Bouckaert (5) по отношению к дыхательным рефлексам синуса, а вазомоторные рефлексы его при уретановом наркозе даже повышаются в своей активности (1).

Общий, объединяющий все исследованные нами наркотические вещества, вывод о влиянии их на чувствительность синусокаротидных

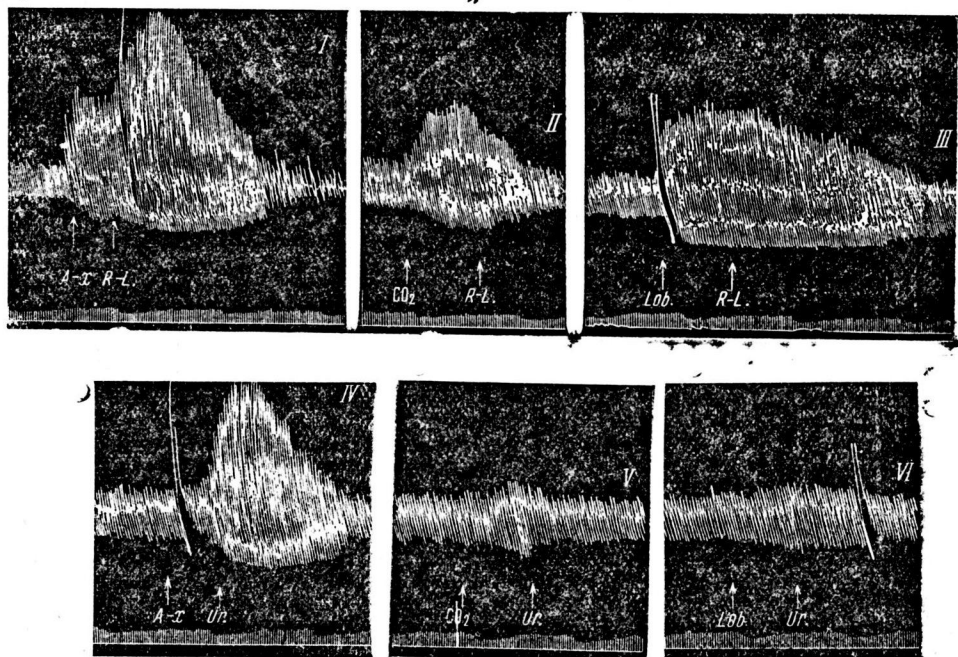


Рис. 12. Действие на каротидный синус: ацетилхолина 1:100 000 (I и IV), CO_2 (II и V) и лобелина 1:20 000 (III и VI); верхний ряд—до пропускания и нижний ряд—на фоне длительного пропускания уретана 1:100

рецептивных субстанций сводится, нам кажется, к следующему: наркотики понижают, а иногда уничтожают возбудимость к химическим агентам.

Наши данные по исследованию возбудимости синуса не настолько обширны, чтобы делать из них категорические выводы об относительной активности наркотических веществ в этом смысле. Если принять за сравнение эффект от доз, устраняющих реакцию синуса к ядам, то при тщательном анализе всех экспериментов можно все же, хотя бы приблизительно, отметить следующие факты. Наибольшим угнетающим действием на возбудимость синуса обладает хлоралоза, которая: 1) снимает эффект многих возбудителей, взятых в тех же концентрациях, как и при исследовании действия других наркотиков; 2) эта активность хлоралозы проявляется от доз в 10—100 раз меньших, чем дозы других веществ. За хлоралозой надо поставить эфир, так как он хотя и применялся в более крепких концентрациях, чем хлоралоза, однако снял эффект от сравнительно больших разведений анализаторов. Затем следуют хлороформ и хлоралгидрат, которые в

общем действуют на возбудимость одинаково; на самом последнем месте, далеко позади других наркотических веществ, надо ставить уретан, который лишь ослабляет стимулирующее действие анализаторов. Как видно из указанных опытов и приведенного обзора сравнительной активности наркотиков этот ряд активности не совпадает с тем рядом, в котором они располагаются в отношении их эффекта на дыхательный центр.

В стадии невозбудимости синуса к химическим факторам сохраняется, однако, чувствительность его к термическим раздражениям и

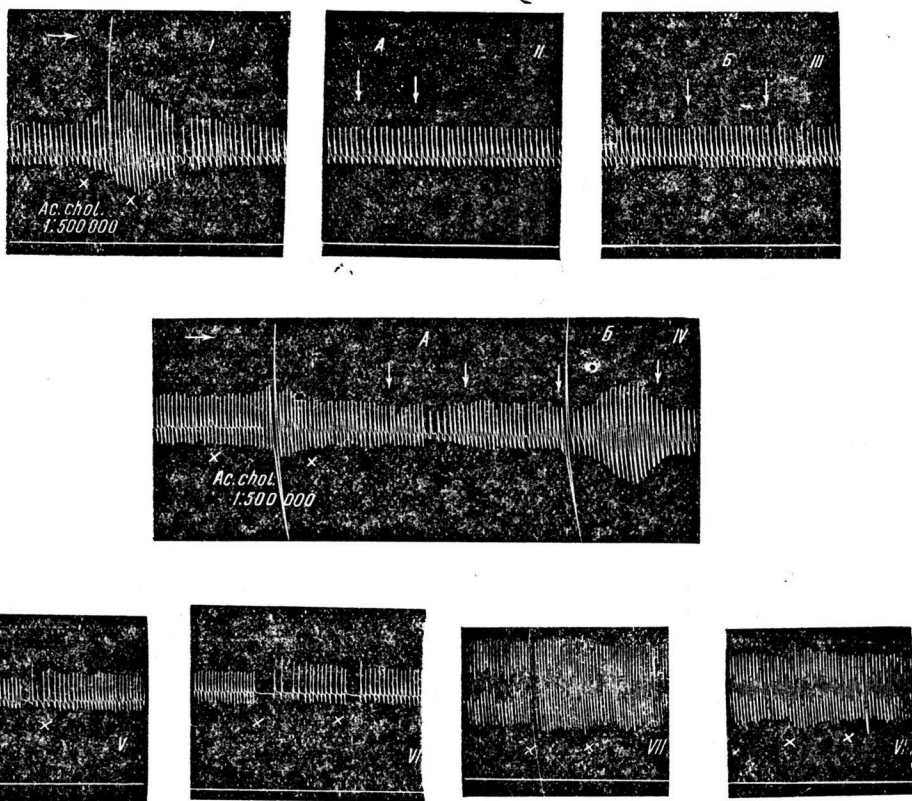


Рис. 13. Изменение чувствительности синуса к механическому давлению. Первый ряд—нормальная реакция на ацетилхолин (I) 1:500 000, на повышение интрасинусового давления (II—А), на понижение его (III—Б); второй ряд (IV)—тоже после длительной перфузии эфира 1:100; третий ряд—реакция на повышение интрасинусового давления в норме (V) и на фоне уретана 1:100 (VI); реакция на понижение того же давления в норме (VII) и на фоне хлоралгидрата 1:100 (VIII)

изменениям внутрисинусового давления (рис. 7, 8 и 13). В некоторых опытах мы видели даже усиление этой чувствительности (рис. 13). Отсюда надо заключить, что самым главным местом воздействия наркотических ядов в синусе является каротидная железа, т. е. то образование, которое ответственно за химическую чувствительность этой области [de Castro, Heymans, Bouckaert и Dautrebande (19), Heymans и Dautrebande (5), Dautrebande и Marechal (20), Camus, Benard и Merklen (21)].

Заключение

Произведенные опыты не исчерпывают всего вопроса о действии наркотических веществ на рецептивные субстанции синуса; они охва-

тывают лишь влияние некоторых из них; они не могут дать исчерпывающих сведений по изменению возбудимости этих субстанций. Но хотя такой обширной программой мы не задавались, все же наши эксперименты вносят новые данные в фармакодинамику наркотических веществ, с одной стороны, и в морфологию синусокаротидной зоны — с другой.

Эти опыты с известной степенью вероятности допускают предположение, что некоторое участие в стимуляции дыхательного центра принимают рефлексы с синуса, возникающие под прямым воздействием соответствующих веществ на его рецепторы.

Судя по нашим опытам, это участие может быть или минимальным, или незначительным, ибо наиболее сильный эффект на синус обнаруживают очень крепкие концентрации наркотических, концентраций, которые едва ли можно признать физиологически существующими. Интересно, что среди этих ядов наименее активным в смысле стимуляции дыхания оказывается уретан, который вообще дает неглубокий наркоз. Кроме того, в очень глубокую стадию наркоза возбудимость резко понижается, и в первую очередь к химическим, а не к механическим или физическим агентам. А из работ ряда авторов [Heymans, Dautrebande и Bouckaert (7, 14), Mercier, Rizzo и Delphaut (22), Dautrebande и Marechal (20), Поляков (8), С. Н. Асратян (11), Heymans и Bouckaert (5), Dautrebande и Philippot (23), Heymans, Bouckaert, Farber и Hsu (24) и др.] известно, что через эту зону действуют на дыхание и аппарат кровообращения многие стимуляторы (CO_2 , лобелин, никотин, анабазин и др.).

В связи с этим можно предполагать, что попытки возбудить дыхательный центр в глубоком наркозе с помощью этих рефлекторных стимуляторов (особенно CO_2 и лобелина) окажутся неэффективными. Но в начальную стадию его, вероятно, возбудимость синуса сохраняется, а может быть, и повышается (см. опыты с хлороформом), а поэтому те же стимуляторы свой эффект произведут. Так как чувствительность рецептивных субстанций синусовой области к изменениям внутрисинусового давления остается сохраненной и в поздние периоды наркоза, то возможно, что дыхательный центр будет отвечать в это время, если не на рефлексы химического характера, то на рефлексы механические, а последние, несомненно, могут быть при том значительном изменении кровяного давления, какое вызывают ганглионарные возбудители дыхания (например, лобелин) или CO_2 : возможно, что в ответ на эти изменения (прессо-депрессорного характера) возникают импульсы с той части каротидного синуса, которая заведует механической чувствительностью (bulbus caroticus и прилегающие к нему части *a. occipitalis*, *a. carotis int.* и *ext.*). Большое значение в действии этих возбудителей, помимо сказанного, должна иметь возбудимость самого дыхательного центра; из цитированной в нашей работе литературы известно, что под влиянием одних наркотиков тонус бульбарных центров повышается, под влиянием других — снижается, а в некоторых случаях не меняется. А от состояния возбудимости этих центров может зависеть чувствительность рецептивных элементов синусокаротидной зоны к химическим веществам.

Что касается значимости представленных выше данных для суждения о морфологической структуре синусовой области, то и в этом отношении они вносят кое-какой вклад. Сопоставляя чувствительность изолированного синуса к наркотическим веществам с чувствительностью к ним других изолированных органов, надо признать: первая значительно уступает второй. Однако есть объект, возбудимость которого к наркотическим веществам примерно равна таковой синуса.

Речь идет об изолированном надпочечнике рогатого скота; на этом объекте М. П. Николаев (25) исследовал влияние различных концентраций хлороформа, эфира и хлоралгидрата на секрецию адреналина. Аналогия в реакции изолированного каротидного синуса и изолированного надпочечника заключается в следующем. Последний реагирует резким возбуждением адреналиновой секреции на следующие концентрации хлороформа: 1:200—1:400, эфира 1:100, хлоралгидрата 1:100—1:200—1:500. Почти те же концентрации (рис. 5) указанных веществ оказывают сильный стимулирующий эффект на дыхательные рефлексы. Но более слабые, чем вышеприведенные, разведения этих наркотиков дают или едва заметное, или незначительной силы возбуждение и на выход адреналина из изолированного надпочечника, и на дыхательный центр при перфузии через изолированный синус (наши опыты). При длительном пропускании крепких растворов хлороформа, эфира и хлоралгидрата через надпочечник количество адреналина в оттекающей из его вены жидкости понижается в сравнении с нормой (Николаев). При длительной перфузии через изолированный каротидный синус таких же крепких растворов этих ядов мы обнаружили тоже явные признаки угнетения дыхательного центра. Это угнетение имело место иногда при кратковременном воздействии этих растворов или проявлялось в период отмывания синуса после стимуляции.

Особенно интересная параллель между реакцией на наркотические вещества изолированного надпочечника и изолированного синуса заключается в появлении их невозбудимости к стимуляторам секреции адреналина и дыхательного центра; эта невозбудимость в том и другом случае может быть частичной (после длительного воздействия сравнительно слабых концентраций) или полной (после такого же влияния крепких разведений наркотиков); а эти разведения, как сказано выше, сами по себе угнетают и хромафиновые клетки мозгового слоя и рецепторы каротидной области. Между прочим, указанная нечувствительность имеет место и в отношении ганглионарных ядов с их главным представителем никотином, даже если он взят в довольно большой дозе, например, 1:50 000.

Описанный параллелизм в действии трех представителей наркотических жирного ряда на надпочечник и синус, быть может, и не является во всех отношениях полным. В нем отсутствуют такие факторы, как точное сходство в разведениях и силе и продолжительности их действия, равенство концентраций анализаторов возбудимости и т. д. Впрочем, этот параллелизм и не может быть таким абсолютным; в надпочечнике мы имеем ганглионарный орган, почти с исчерпывающей полнотой изученный и с эмбриологической, и с физиологической, и с нормо-, и патоморфологической, и даже с фармакологической точки зрения; совсем иное представление имеется в отношении *sinus caroticus* и его двух главных составных частей (*glomus* и *bulbus*); если физиология и фармакология этой зоны в последние годы сделали большие успехи, то этого нельзя сказать в отношении изучения ее происхождения и макро-, и микроструктуры; последние отделы во многом неясны и противоречивы, несмотря на достаточной величины литературу [см., например, работы Смирнова (26), White (27) и др.]. Но тем не менее фармаколога не может не поражать описанное выше общее сходство в реакции надпочечника и синуса на наркотические вещества как общепротоплазматические яды, в одинаковой степени понижающие или парализующие чувствительность хромафинной ткани и рецепторы своеобразного сорта (по терминологии de Castro) в каротидной железе синуса.

Это позволяет фармакологам сделать вывод о сходстве и их структуры, и даже происхождения. Этот вывод будет подтверждать старую точку зрения Kohn (28) о том, что по этим признакам и мозговой слой надпочечника, и каротидный клубочек (железа) принадлежат к симпатическим ганглиям (параганглиям). А раз так, то понятным становится их примерно одинаковая по характеру и даже по силе реакция и на другие фармакологические яды, особенно ганглионарного типа [Неуманс и сотрудники, С. Н. Асратян (11), Кузнецов (29) и др.].

Выводы

1. Хлороформ, хлоралгидрат, хлоралоза, эфир и уретан при кратковременной перфузии через изолированный каротидный синус дегеребрированной кошки вызывают возбуждение дыхательного центра.

2. Этот стимулирующий эффект наиболее выражен при действии относительно крепких концентраций указанных веществ: хлороформа — 1:200 и 1:100, хлоралгидрата — 1:200 и 1:100, хлоралозы — 1:1000 и 1:200, эфира — 1:200, 1:100 и 1:50 и уретана — 1:200 и 1:100.

3. При длительной перфузии этих разведений через синус вслед за начальной стимуляцией дыхания получалось угнетение его.

4. По силе возбуждающего действия исследованные яды можно расположить в следующем убывающем порядке: эфир — хлороформ — хлоралоза — хлоралгидрат — уретан.

5. По угнетающему действию на дыхание эти вещества распределяются примерно в том же порядке.

6. Под влиянием длительного воздействия больших доз наркотических ядов на рецепторы синуса возбудимость последних к различным стимуляторам дыхательного центра или понижается, или исчезает.

7. Наиболее активным в этом отношении оказывается хлоралоза, затем эфир, за ним — хлороформ и хлоралгидрат; последнее место принадлежит уретану.

8. В стадии подавления или паралича чувствительности рецепторов синуса к химическим агентам полностью сохраняется возбудимость их к механическим и физическим агентам.

9. Точкой приложения наркотических веществ в изолированном каротидном синусе надо признать каротидную железу, на рецептивные субстанции которой эти яды проявляют присущее им протоплазматическое действие.

10. Отмечается полная аналогия в действии наркотических веществ (хлороформа, эфира и хлоралгидрата) на мозговой слой надпочечника и на синус; это связано, повидимому, с общностью их происхождения и морфологии.

11. При различных стадиях наркоза надо считаться с изменением деятельности центров продолговатого мозга в результате прямого влияния наркотиков на их клетки и на рефлексогенные рецепторы синусокаротидной зоны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Florey a. Marvin, цит по (5).—2. Heymans C. et Bouckaert, J. J. цит. по (5).—3. Hering, Die Karotissinusreflexe auf Herz und Gefäße, Dresden u. Leipzig, 1927.—4. E. Vercauteren, Arch. intern. pharmacod. et ther., 42, f. 3, 339, 1932.—5. Heymans C., Bouckaert J. J. et Regniers P., Le sinus carotidien et la zone homologue cardioaortique, Doin et Co, Paris, 1933.—6. Van-den-Linden, цит. по (5).—7. Heymans C., Bouckaert et Dautrebande, Arch. intern. pharmacol. et ther., 39, 400, 1931; 40, 54, 1931.—8. Поляков Н. Г., Тр. ВМА, 1938.—9. Robbins B. H., Journ. pharm. exp. ther., 53, 1935.—10. De-Castro, Trav. laborat. rech. biol. de l'Univ. de Madrid, 24, 1926; Ztschr. f. Anat. u. Entw., 89, 1929.—11. Асратян С. Н., Тр. ВМА 1938; Бюлл. эксп. биол. и мед., 2, № 6., 351, 1936.—12. Кузнецов А. И., Труды ВМА, 1937.—13. Моисеев Е. А., Ztschr. exper. Med. 53, 696, 1926.—14. Heymans C., Bouckaert J. J. et Dautrebande L., C. r. S. Biol., 105, 881, 1930; Arch. intern. pharmacod. et ther., 39, 400, 1931; Pfl. Arch., 230, 283, 1932; C. r. s. biol., 111, 145, 1932.—15. Van Esveld E. W., Arch. exp. Path. u. Pharm., 147, 297, 1930.—16. Eppinger, Kisch u. Schwarz, Das Versagen des Kreislaufs, Berlin, 1927.—17. Eversmann J., Münch. med. Wschr., Nr 41, 1734, 1931.—18. Cathcart a. Clark, Journ. phys., 47, 393, 1914; 49, 301, 1915.—19. Heymans C., Bouckaert J. J. et Dautrebande L., Ann. de Phys. et de Physioch. biol., 7, 207, 1931.—20. Dautrebande L. et Marechal, C. r. s. biol., 113, 76, 1933.—21. Camus, L. Benard et Merklen, C. r. s. biol., 115, 1934.—22. Mercier F., Rizzo C. et Delphaut G., C. r. s. biol., 115, 546, 1934.—23. Dautrebande L. et Philippot E., C. r. s. biol., 120, 1371, 1935.—24. Heymans C., Bouckaert J. J., Farber S. et Hsu F.-Y. C., C. r. s. biol., 120, 1351, 1935.—25. Николаев М. П., Врачебное дело, 1924; Ztschr. exp. Med. 42, 1924.—26. Смирнов, А. А., Дисс. Ингр., 1937.—27. White E. G., Beitr. path. Anat. allg. Path., 96, 1935.—28. Копп, Arch. f. mikr. Anat. Entw., 56, 81, 1900.—29. Кузнецов А. И., Руск. физиол. журн., 10, 1, 1927; Журн. эксп. биол. и мед., № 26, 1928.

L'EFFET DES NARCOTIQUES SUR LA ZONE SINO-CAROTIDIENNE

S. N. Hasratyan et A. I. Kusnetzov

Chaire de Pharmacologie de l'Académie Militaire
Médicale S. M. Kirov, Léninegrad

Les auteurs exécutèrent des recherches au sujet de l'effet sur le centre respiratoire du chloroforme, de l'éther, de l'hydrate de chloral, de l'uréthane et du chloralose, transfusés à des concentrations variées par le sinus carotidien isolé du chat décérébré. On appliqua des perfusions tant brèves que prolongées de ces substances, diluées à 1:10 000—1:50. Les altérations de la sensibilité du sinus envers différents facteurs, résultant de l'action des narcotiques, furent également étudiées. Parmi ces facteurs il y avait des facteurs chimiques (CO_2 , acétylcholine, adrénaline et poisons ganglionnaires), mécaniques (altérations de la pression intrasinusienne) et thermiques (réchauffement de la région du sinus).

L'ensemble des faits expérimentaux donne lieux aux conclusions suivantes:

1. Le chloroforme, le chloral hydrate, le chloralose, l'éther et l'uréthane, perfusés par le sinus carotidien pendant un laps de temps assez court, produisent une excitation du centre respiratoire.

2. Cet effet excitatoire est le plus prononcé lors de l'action de ces substances à des concentrations assez élevées: 1:200 et 1:100 pour l'uréthane, le chloroforme et le chloral hydrate, 1:1000 et 1:200 pour le chloralose, 1:200, 1:100 et 1:50 pour l'éther.

3. Lors d'une transfusion prolongée de solutions aux concentrations sus-mentionnées par le sinus, la stimulation initiale de la respiration est suivie d'une dépression.

4. Selon leur effet stimuloire les drogues soumises à l'épreuve se rangent en une série descendante que voici: éther-chloroforme-chloralose-chloralhydrate-uréthane.

5. On obtient une séquence presque'identique, en disposant ces substances par ordre de leur effet dépressant sur la respiration.

6. L'action prolongée des narcotiques à doses élevées sur la substance réceptive du sinus réduit ou abolit la sensibilité de celle-ci vis-a-vis des différents agent stimulateurs du centre respiratoire.

7. En ce sens, c'est le chloralose qui est le plus actif, suivi de l'éther, puis du chloroforme et du chloral hydrate, la dernière place revenant à l'uréthane.

8. Pendant la phase de dépression ou de paralysie de la sensibilité du sinus à l'égard des agents chimiques, la sensibilité sinusienne aux facteurs mécaniques et physiques reste complètement intacte ou même augmentée.

9. C'est la glomule carotidien qu'il faut considérer comme le point d'attaque des narcotiques dans le sinus isolé, ces drogues exerçant leur effet protoplasmique caractéristique sur les substances réceptives du glomule.

10. Il y a analogie complète entre les effets des narcotiques (chloralose, chloral hydrate et éther) sur la moelle des surrénales et leur action sur le sinus. Il paraît que cette analogie est due à leur origine et structure communes.

11. En considérant les différentes phases de la narcose il faut envisager les altérations de l'activité des centres médullaires résultant tant de l'action directe des narcotiques sur les cellules des centres que leurs effets sur les éléments réflexogènes de la zone sino-carotidienne.

О ВЛИЯНИИ АТРОПИНА И ФИЗОСТИГМИНА НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КАРОТИДНЫХ СИНУСОВ К УГЛЕКИСЛОТЕ И ЦИАНИСТОМУ КАЛИЮ

С. Н. Асратян

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

Поступила в редакцию 22.V.1937 г.

В моей предыдущей работе (1), при анализе действия ганглионарных ядов на изолированный каротидный синус кошки было доказано, что длительное пропускание их приводит почти к полной потере возбудимости рецепторов каротидного клубочка к малым дозам тех же самых ядов, а также к ацетилхолину и углекислоте; к цианистому же калию полной нечувствительности химических рецепторов получить не удастся. Эти факты совпадали с данными ряда авторов, работавших с ганглионарными веществами на изолированном надпочечнике.

Кузнецов (2) наблюдал потерю чувствительности надпочечника к никотину после длительного воздействия больших доз этого же яда.

В то же время Сентюрин (3) не получил потери возбудимости надпочечника к никотину после пропускания крепких концентраций цианистого натрия и калия.

Химическую чувствительность каротидного клубочка можно понизить или временно снять не только с помощью ганглионарных ядов, но и другими фармакологическими агентами.

Следует указать на интересные данные Полякова (4). Поляков не получил возбуждения дыхания от ацетилхолина после предварительного пропускания через изолированный синус атропина в концентрации 1 : 100 000; зато действие ацетилхолина резко повышалось после физостигмина.

Вслед за атропинизацией, согласно опытам Полякова, резко понижается чувствительность каротидных синусов и к ареколину; никотин же при этом продолжает оказывать свое обычное действие.

В порядке дальнейшего фармакологического анализа каротидных химических рецепторов я исследовал влияние атропина и физостигмина на чувствительность каротидных синусов к CO_2 и KCN, которые, как известно, являются сильными возбудителями их химических рецепторов.

Опыты были поставлены на 14 децеребрированных кошках по методике Неуманс с видоизменениями Полякова. Регистрировались трахеальное дыхание и кровяное давление в сонной артерии. После предварительного промывания изолированного синуса чистой рингер-локковской жидкостью испытывалась чувствительность его к CO_2 и KCN путем кратковременного (30 секунд и 1 минута) пропускания растворов последних через изолированный синус; затем через синус пропусклся раствор атропина (1 : 10 000) или физостигмина (1 : 200 000) в течение 5—6 минут, вслед за этим вновь пропусклся тот же раствор возбуждающего яда, который испытывался до воздействия на синус атропином или физостигмином.

Раствор углекислоты в рингер-локковской жидкости приготавливался путем пропускания струи CO_2 через чистую рингер-локковскую жидкость. Степень подкисления определялась при помощи определения pH растворов; pH нашей нормальной рингер-локковской жидкости был 7,1—7,2; после пропускания струи CO_2 он снижался до 5,4.

Для исследования влияния атропина было поставлено 10 опытов: 7 с углекислотой и 3 с цианистым калием (1 : 5 000).

Из 7 опытов с углекислотой в 3 pH ее растворов был уравнен с pH рингер-локковской жидкости прибавлением двууглекислого натрия. Однако заметной разницы в результатах опытов при уравнивании pH с результатами остальных опытов не оказалось.

При постановке опытов с цианистым калием pH его раствора и чистой рингер-локковской жидкости были уравнены путем прибавления к последней NaHCO_3 и доводились до 7,8.

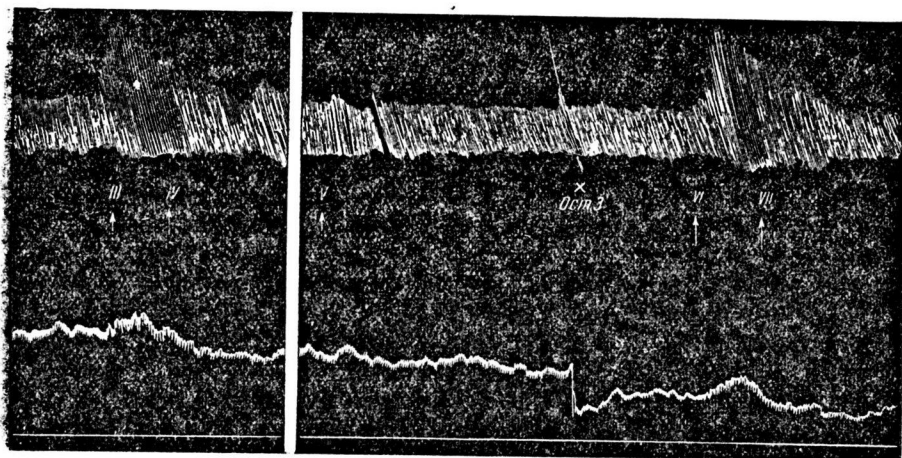


Рис. 1. Верхняя кривая—дыхание, нижняя — кровяное давление. Изменение возбудимости синуса к углекислоте вслед за действием атропина; III — IV— CO_2 , pH = 7,2; V—VI—атропин 1 : 10 000, pH = 7,2; VI—VII— CO_2 , pH = 7,2

Из 7 опытов с CO_2 в 5 опыта после пропускания атропина (1 : 10 000) возбудимость каротидного синуса к углекислоте не изменилась (рис. 1), в одном опыте получилось незначительное уменьшение возбудимости, а в другом оно выступило ясно. В 3 опыта параллельно с записью дыхания мы регистрировали кровяное давление. Углекислота при кратковременном пропускании через изолированный синус вслед за начальным повышением кровяного давления вызывала его понижение. После пропускания атропина, который сам заметно не влиял на давление, в 2 опыта CO_2 сохранила свой эффект на давление, а в одном опыте эффект этот несколько понизился.

Кратковременное пропускание цианистого калия через синус вызывает возбуждение дыхания и небольшое понижение кровяного давления, переходящее затем в повышение. После пропускания атропина (1 : 10 000) наблюдалось некоторое понижение возбудимости каротидного синуса к цианистому калию, что же касается кровяного давления, то в 2 опыта заметного изменения не наблюдалось, лишь в 3-м опыте после атропина получился более сильный депрессорный эффект от KCN.

Действие CO_2 и KCN на каротидный синус до и после воздействия физостигмином (1 : 200 000) исследовалось в 4 опыта, причем лишь

в 1 опыте — после пропускания физостигмина: KCN дал больший эффект, чем в норме. В остальных 3 опытах после пропускания физостигмина возбудимость каротидного синуса к CO_2 и KCN не изменялась (рис. 2).

Полученные в данной работе факты могут быть использованы для освещения вопроса о механизме возбуждающего действия CO_2 и KCN на химические рецепторы каротидного синуса. Было показано, что ткани синуса выделяют ацетилхолин или близкое к нему вещество.

Возникает вопрос о физиологической роли этого вещества в функции каротидных синусов. Возможно было предположение, что ацетилхолин образуется в химических рецепторах синуса во время их возбуждения под влиянием других химических раздражителей и, играя роль прямого возбудителя специфических рецептивных элементов каротидного клубочка, является своеобразным переносчиком химического возбуждения синусов.

Если бы это предположение относительно CO_2 и KCN было правильным, атропин в примененной нами концентрации как антагонист

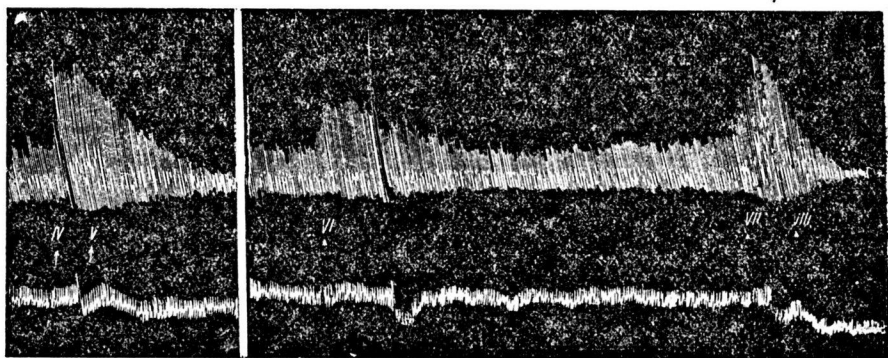


Рис. 2. Верхняя кривая — дыхание, нижняя — кровяное давление. Изменение возбудимости к цианистому калию вслед за действием атропина; IV—V — KCN 1 : 5 000, pH = 7,8; VI—VII — атропин 1 : 10 000, pH = 7,8; VII—VIII — KCN 1 : 50 000, pH = 7,8

ацетилхолина и физостигмин как сенсibilизатор к нему должны были соответственно понижать и повышать чувствительность синуса к CO_2 и KCN.

Мы знаем, что там, где ацетилхолин является переносчиком возбуждения, соответствующие эффекты повышаются физостигмином и в той или иной степени понижаются атропином.

Как видно из описанных опытов, действие CO_2 на синус в подавляющем большинстве не менялось под влиянием атропина и физостигмина, действие же KCN несколько понижалось после атропина и в 1 опыте повысилось после физостигмина, но в том и другом случае весьма незначительно.

Из этого можно вывести заключение, что в действии CO_2 на химические рецепторы синуса ацетилхолин не играет роли передатчика и что в действии KCN его участие также не может быть значительным.

В ы в о д ы

1. Пропускание атропина (1 : 10 000) и физостигмина (1 : 200 000) через изолированный каротидный синус не меняет его чувствительности по отношению к CO_2 .

2. После пропускания атропина (1 : 10 000) чувствительность изолированного каротидного синуса незначительно понижается по отношению к KCN, а в единичных случаях она несколько повышается по отношению к KCN после пропускания физостигмина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асратян С. Н., Тр. ВМА, 1938; реферат: Бюлл. эксп. биол. и мед., 7, 1936.—
2. Кузнецов А. И., Русск. физиол. журн., X, в. I, 1927.—3. Сентюри Б. С., Русск. физиол. журн., 1931.—4. Поляков Н. Г., Тр. ВМА, 1938 (Труды ВМА — в печати).

L'INFLUENCE DE L'ATROPINE ET DE LA PHYSOSTIGMINE SUR LA SENSIBILITÉ DES SINUS CAROTIDIENS ENVERS L'ACIDE CARBONIQUE ET LE CYANURE DE POTASSIUM

S. N. Hasratian

Chaire de Pharmacologie de l'Académie Militaire
Médicale S. M. Kirov, Léninegrad

1. La perfusion du sinus carotidien isolé à l'atropine (1 : 10 000) ou à la physostigmine (1 : 200 000) n'altère point la sensibilité du sinus au CO_2 .

2. Après la perfusion à l'atropine la sensibilité du sinus carotidien isolé envers le cyanure de potassium est légèrement diminuée; dans certains cas, la sensibilité au KCN se trouve un peu augmentée après la perfusion à la physostigmine.

О ЛОКАЛИЗАЦИИ ДЕЙСТВИЯ АЦЕТИЛХОЛИНА В КАРОТИДНОМ СИНУСЕ

Н. Г. Поляков-СтаневичИз кафедры фармакологии Военно-медицинской
академии РККА им. С. М. Кирова

Поступила в редакцию 24.V.1937 г.

Опыты Hering (3), Моисеева (5) и Neumans с сотрудниками (1) с повышением давления в каротидном синусе, а также опыты Neumans с сотрудниками (1) с исследованием действия на каротидный синус гиперкапнической и акапнической крови показали, что в области каротидного синуса возникают два рода рефлексов. С одной стороны, рефлексы от изменения давления в синусе, с другой — от изменения химического состава крови.

De Castro (4) на основе своих морфологических наблюдений высказал гипотезу о существовании в области синуса двух разных видов чувствительности.

Neumans с сотрудниками (1, 2) разделили оба вида чувствительности синуса. Они накладывали временные лигатуры на стенки *aa. carotis interna et externa*, чтобы прервать нервные проводники, идущие от артериальных стенок на область каротидной бифуркации. При этом каротидный клубочек по возможности щадился. В таких условиях зажатие и снятие зажатия *a. carotis communis* не вызывали рефлексов на кровяное давление, в то время как химическая чувствительность синуса сохранялась, а именно: введение в общую сонную артерию малых доз лобелина и никотины вызвало обычное возбуждение дыхания и брадикардию. Чтобы лучше определить место возникновения рефлексов на химические возбудители, Neumans и Dautrebande у собаки под хлоралодозой на одном синусе производили эмболию липоидом сосудов каротидного клубочка. Другой синус денервировался. При такой постановке опытов оказалось, что рефлексы на изменение давления в сонной артерии оставались, а инъекция химического возбудителя в *a. carotis communis* не вызывала эффекта ни на дыхание, ни на кровяное давление.

Dautrebande и Marechal (6) выключали каротидный клубочек прижиганием (каутером). При этом оказалось, что химическая чувствительность синуса исчезает, а чувствительность к давлению остается.

Samus, Benard и Merklen (7) тоже получили разделение химической чувствительности и чувствительности к давлению в синусе путем раздельной денервации каротидного клубочка и самой артериальной стенки.

Danielopolu и его сотрудники (8) считают, что к химическим агентам чувствительны не только каротидный клубочек, а и *bulbus caroticus*. Но эти авторы не дают достаточного экспериментального подтверждения своей гипотезе. В опытах на людях Jacobovici, Nitzescu и Pop (9) утверждают, что синокаротидные рефлексы к давлению исходят не с области расширения *a. carotis interna*, а с каротидного ганглия. Neumans считает их результаты неубедительными.

Collwitzer—Meier (10) считает, что рецепторное поле для механических раздражителей лежит в самом каротидном синусе, а поле для химических раздражителей — в месте выхода *a. occipitalis*.

Из краткого обзора работ по вопросу о локализации различной чувствительности каротидного синуса видно, что наиболее точные опыты Neumans и его сотрудников, а также Samus и др. доказывают, что химическая чувствительность этой области принадлежит каротидному клубочку, а нервные окончания, расположенные в артериальной стенке каротидной бифуркации, являются рецепторами, воспринимающими изменения внутриартериального давления.

В 1935 г. Neumans (11) с сотрудниками в своей работе, производя инъекцию ацетилхолина в ток крови общей сонной артерии у собаки при сохраненной иннервации и после денервации каротидного синуса, установил, что ацетилхолин является интенсивным возбудителем химических рецепторов каротидного синуса, вызывающим рефлексы на дыхание и кровяное давление.

Одновременно с Neumans (12) в 1935 г. в опытах с перфузией изолированного каротидного синуса кошек нами было тоже обнаружено высокое избирательное действие ацетилхолина на химические рецепторы каротидного синуса,

проявляющееся в рефлекторном возбуждении дыхательного, сосудодвигательного и вагусного центров (рис. 1).

Вопрос же о точной локализации действия ацетилхолина на каротидный синус остается открытым.

В одном из опытов предыдущей работы мы наблюдали, повидимому, вследствие закупорки сосудов каротидного клубочка, отсутствие реакции изолированного синуса кошки на химический раздражитель, каким является ацетилхолин, при сохраненной реакции синуса на понижение давления в нем.

Это наблюдение заинтересовало нас и заставило заняться изучением локализации действия ацетилхолина в каротидном синусе. Было поставлено 12 опытов на децеребрированных кошках с перфузией изо-

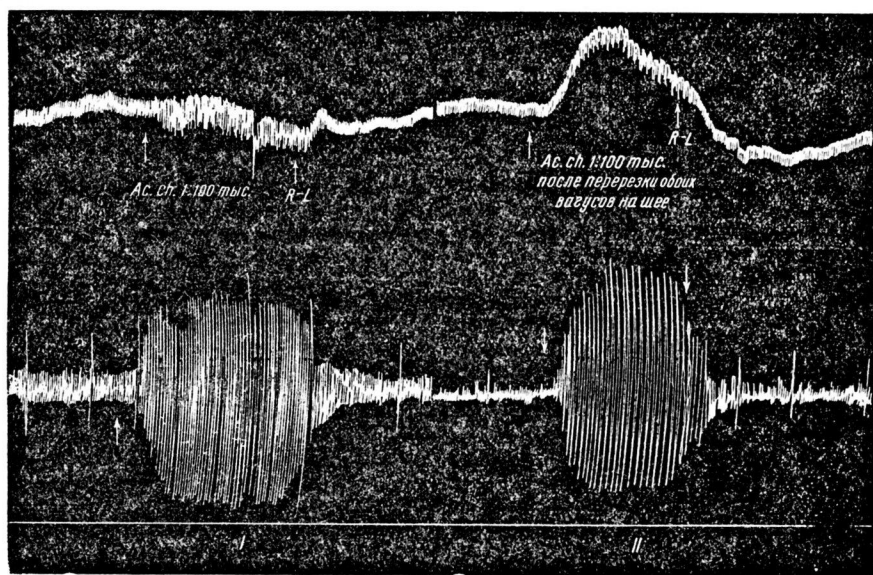


Рис. 1. Запись дыхания (внизу) и кровяного давления (вверху) при перфузии через изолированный каротидный синус кошки ацетилхолина. I ас. cholin 1 : 100 000; II — ас. cholin 1 : 100 000 после перерезки nn. vagorum

лированного каротидного синуса. Записывалось дыхание и кровяное давление в а. carotis communis той же стороны, где изолировался синус. Порядок проведения большинства опытов был следующий. Сначала через изолированный синус пропускался ацетилхолин в концентрации 1 : 200 000 — 1 : 100 000, затем производилось повышение давления в синусе (рингер-локковской жидкостью с помощью шприца). После этого выключалась функция каротидного клубочка путем закупорки сосудов, питающих каротидный клубочек, введением в синус шприцем ликоподия с водой или взвеси в воде мелкого порошка мела (CaCO_3), или прованского масла, или даже просто воздуха. В некоторых опытах функция каротидного клубочка выключалась путем прижигания клубочка разведенной соляной кислотой или, наконец, каротидный клубочек разрушался механическим путем. После выключения каротидного клубочка снова пропускался через синус ацетилхолин в той же концентрации, а затем повышалось давление в синусе. Наши опыты в подавляющем большинстве показали, что ацетилхолин при пропускании через изолированный синус как после эмболии сосудов каротидного клубочка (ликоподием, мелом, маслом, воз-

духом), так и после химического и механического разрушения каротидного клубочка не давал никакого эффекта ни на дыхание, ни на кровяное давление, тогда как при сохраненном каротидном клубочке ацетилхолин в той же концентрации вызывал обычное возбуждение дыхания и рефлексы на кровообращение (рис. 2 и 3).

Встает вопрос, устраняется ли чувствительность каротидного синуса к прессорному раздражению его после выключения каротидного клубочка? Из наших опытов видно, что повышение давления в изолированном каротидном синусе вызывает падение кровяного давления и уменьшение амплитуды и числа дыхательных движений, а иногда даже остановку дыхания. Если производить повышение давления в

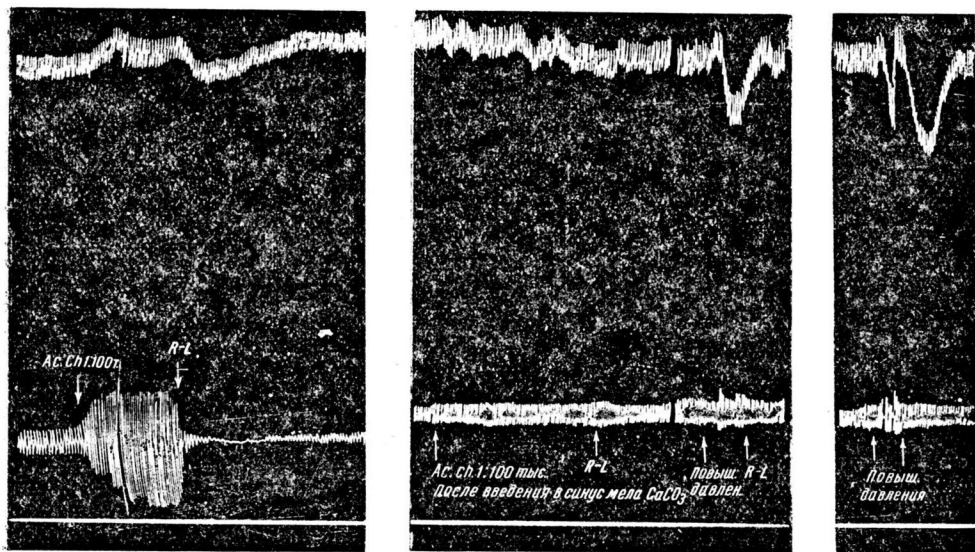


Рис. 2. Запись дыхания (внизу) и кровяного давления (вверху) при пропускании через изол рованный каротидный синус кошки ацетилхолина и повышении давления в синусе до и после эмболии каротидного клубочка. До эмболии каротидного клубочка: I—ac. cholin 1 : 100 000; II—повышение давления в синусе. После эмболии каротидного клубочка: III—ac. cholin 1 : 100 000; IV—повышение давления в синусе

изолированном синусе после эмболии сосудов или разрушение каротидного клубочка, то тоже наблюдается падение кровяного давления и угнетение дыхания, правда, эффект получается несколько слабее, чем при сохраненном каротидном клубочке (рис. 2 и 3).

В некоторых опытах после прижигания каротидного клубочка соляной кислотой, а также после введения в изолированный синус большого количества ликоподия или мела при повышении давления в изолированном синусе кровяное давление и дыхание оставались без изменений. Это, повидимому, происходило потому, что при прижигании соляной кислотой, кроме гибели клеток каротидного клубочка, разрушению подвергались также и прессорные рецепторы каротидного синуса. Можно думать, что введенные в большом количестве в синус частицы ликоподия или мела, вызвав эмболию сосудов каротидного клубочка, закупоривали тоже и место выхода aa. carotis interna et occipitalis, т. е. то место, где находятся прессорные рецепторы. При таких условиях повышение давления в синусе уже действия не вызывало.

Сопоставляя все наши опыты с разрушением и эмболией сосудов каротидного клубочка, можно прийти к заключению, что точка приложения действия ацетилхолина, подобная точке приложения действия

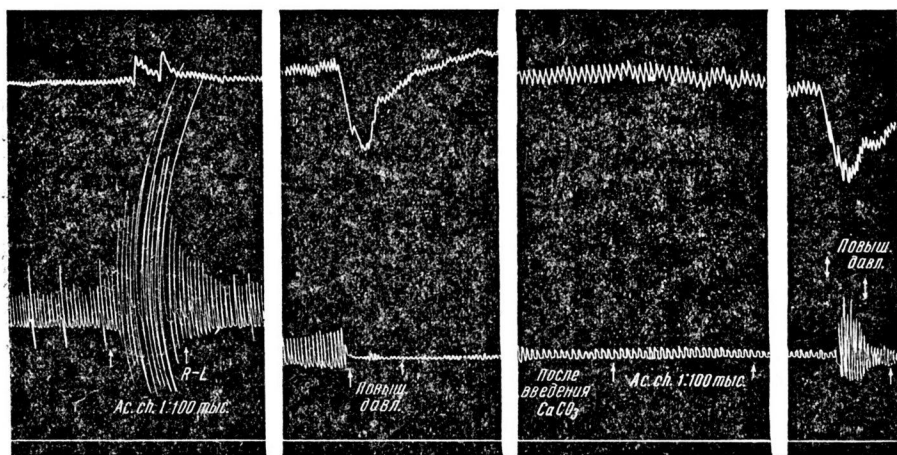


Рис. 3. Запись дыхания (внизу) и кровяного давления (вверху) при пропускании через изолированный синус кошки ацетилхолина и повышении давления в нем до и после эмболии каротидного клубочка. До эмболии каротидного клубочка: I — ac. cholin 1 : 100 000; II — повышение давления в синусе. После эмболии каротидного клубочка: III — ac. cholin 1 : 100 000; IV — повышение давления

химических агентов, исследованных Heumans, лежит в каротидном клубочке (glomus caroticum).

При исследовании локализации действия ацетилхолина в каротидном синусе перед нами, естественно, встал вопрос, является ли чувствительность каротидного клубочка к ацетилхолину избирательной

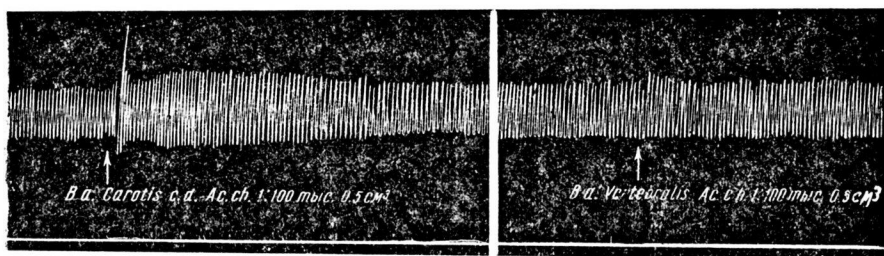


Рис. 4. Запись дыхания при внутриартериальном введении ацетилхолина в аа. carotis communis и vertebralis кошки. I — введение в а. carotis communis 0,005 мг ac. cholin; II — введение в а. vertebralis 0,005 мг ac. cholin

или же она не превышает чувствительности клеток дыхательного центра к непосредственному действию того же яда. Неуманс с сотрудниками в опытах на собаках под хлоралозой, производя инъекцию малых доз ацетилхолина (0,1—0,01 мг) в ток крови общей сонной артерии, где синус нормально иннервирован, но сосуды, идущие к центрам, перевязаны, вызывал рефлекторное возбуждение дыхания и брадикардию. Впрыскивание тех же доз ацетилхолина в а. carotis communis с денервированным синусом, но сосуды которого, идущие к центрам, были проходимы, не оказывает эффекта ни на дыхание, ни на сердце, ни на сосуды, и только впрыскивание по направлению

к центрам больших доз ацетилхолина (1 мг) или через *a. vertebralis*, или через *a. carotis communis* с денервированным синусом вызывает позднее возбуждение дыхания, которому иногда предшествует угнетение и брадикардия.

Чтобы выяснить, является ли чувствительность химических рецепторов каротидного клубочка к ацетилхолину избирательной или же она одинакова с чувствительностью к ацетилхолину клеток дыхательного центра, мы произвели 5 опытов, в которых ацетилхолин вводился децеребрированным кошкам внутриартериально. При этом оказалось, что ацетилхолин даже в очень малой дозе (0,005 мг), введенный в общую сонную артерию, несущую кровь к синусу с нормальной иннервацией, вызывал заметное возбуждение дыхания. Та же малая доза ацетилхолина, введенная в *vertebralis*, несущую кровь прямо к ды-

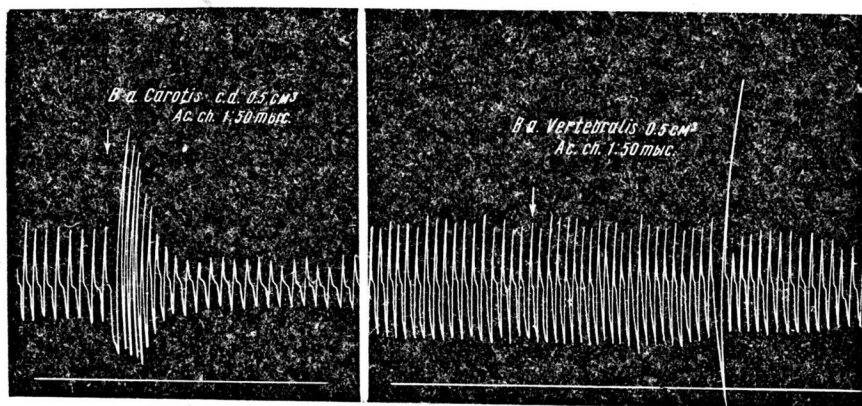


Рис. 5. I — Введение в *a. carotis communis* 0,01 мг *ac. cholin*; II — введение в *a. vertebralis* 0,01 мг *ac. cholin*

хательному центру, минуя синус, или вовсе не оказывала действия на дыхание, или давала очень слабое поздно наступающее возбуждение его (рис. 4 и 5).

Доза ацетилхолина в 0,05 мг при действии на рецептивную субстанцию каротидного синуса опять-таки вызывала гораздо более выраженное гиперпное, чем та же доза яда при действии непосредственно на клетки дыхательного центра.

Эти наши данные, полученные на кошках, вполне подтверждают выводы Неуманс и его сотрудников из опытов на собаках, что химические рецепторы каротидного синуса являются очень чувствительными к ацетилхолину и рефлекторно реагируют на такие ничтожные дозы ацетилхолина, на которые не реагируют клетки дыхательного центра.

В ы в о д ы

1. После выключения функции каротидного клубочка (*glomus caroticum*) эмболией сосудов или разрушением его ацетилхолин (1:100 000) при перфузии через изолированный каротидный синус не вызывает эффекта ни на дыхание, ни на кровяное давление.

2. После выключения функции каротидного клубочка реакция изолированного каротидного синуса в ответ на повышение в нем давления остается и проявляются рефлексы как на дыхание, так и на кровяное давление.

3. Химические рецепторы каротидного синуса, чувствительные к ацетилхолину, находятся в каротидном клубочке.

4. Чувствительность химических рецепторов каротидного синуса к ацетилхолину проявляется гораздо сильнее, чем чувствительность к нему клеток дыхательного центра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heymans C., Bouckaert J. et Regniers, Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique, Paris, 1933.—2. Heymans C. et Bouckaert, La sensibilité réflexogène des vaisseaux aux existences chimique, Paris, 1934.—3. Hering H., Die Karotis sinus Reflexe auf Herz und Gefäße, Dresden u. Leipzig, 1927.—4. De Castro, Trav. Labor. Recherch. biolog. Univ. Madrid, 1926-27-28 (цит. по № 1).—5. Моисеев Е. А., Zeitschr. ges. exp. Med., 53, 1927.—6. Dautrebande L. et Marechal R. (цит. по № 1).—7. Camus L., Benard Merklen, C. r. Soc. Biolog., 115, 1934.—8. Danielopolou, Aslan et Marcu, C. r. Soc. Biolog., 109, 1932.—9. Jacobovici, Nitzescu u. Pop, Zeitschr. ges. exp. Med., 66, 1929.—10. Gollwitzer Meier, Pflug. Arch., 234, 342, 1934.—11. Heymans C., Bouckaert, Farber J. et Hsu, C. r. Soc. Biolog., 120, 1935.

SUR LA LOCALISATION DE L'EFFET DE L'ACÉTYLCHOLINE DANS LE SINUS CAROTIDIEN

N. G. Polyakov-Stanovitch

Chair de Pharmacologie de l'Académie Médicale Militaire S. M. Kirov

1. L'effet de l'acétylcholine (1:100 000), perfusée par le sinus carotidien isolé, sur la respiration et la pression sanguine est aboli après l'élimination fonctionnelle du glomule carotidien par embolie vasculaire ou après sa destruction.

2. La réaction du sinus carotidien à l'augmentation de la pression intrasinusienne subsiste après l'élimination des fonctions du glomule carotidien, et les réflexes respiratoires et circulatoires peuvent être mis en évidence.

3. Les chimiorécepteurs du sinus carotidien sensibles à l'acétylcholine sont localisés dans le glomule carotidien.

4. La sensibilité des chimiorécepteurs du sinus carotidien envers l'acétylcholine est beaucoup plus marquée que celle des cellules du centre respiratoire.

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИНКА В БИОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛАХ

П. В. Симаков

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

Поступила в редакцию 15.XI.1937 г.

Цинк очень распространен как в живой, так и в мертвой природе. Многие авторы находили цинк в составе органов и тканей животных различных видов и классов [Brodley (1), Mendel (2), Aronssohn (3), Raoult и Breton (4), Giava (5), Gigliotto (6), Delezenne (7), Severy (8), Bodanscy (9), Bertrand и его сотрудники: V'ladesco (10), Nakamura (11), Benzou (12), Burstein (13), Rost (14), Weitzel (15), Koga (16), Симаков (17)].

Хотя вопрос о биологическом значении цинка в организме животных до сих пор еще окончательно не разрешен, все же определение его содержания в отдельных органах при различных физиологических и патологических состояниях организма представляет известный интерес. Особенное значение приобретают такие определения для выяснения патогенеза цинковой лихорадки и некоторых других заболеваний, связанных с увеличенным поступлением цинка в организм. Исследования содержания цинка в крови и отдельных тканях, однако, крайне затрудняются сложностью и недостаточной точностью существующих в настоящее время методик. Вследствие этого нам казалось целесообразным разработать метод определения цинка, который был бы достаточно прост и доступен и в то же время достаточно точен.

Большинство методов количественного определения цинка построено на выделении цинка в виде сульфида с последующим его растворением и переводом в различные соли, которые и определяются объемными, весовыми или колориметрическими методами.

Весовой метод Bertrand и Javillier (18), основанный на получении сульфата цинка через выделение цинката кальция из щелочной среды, очень труден и громоздок. Относительно точный, он все же для биохимиков мало приемлем из-за необходимости пользования большим количеством биологического материала (до 5 г сухого вещества).

Микрометод Lutz (19), базирующийся на чувствительной реакции Яффе между цинком и уробилином в слабо щелочной среде, представляет ряд затруднений в выполнении. Затруднительно получение химически чистого уробилина и чрезвычайно трудно сравнение зеленой флуоресценции испытуемых растворов со стандартными.

Методы Mousseron (20), Lux (21) сложны по конструкции приборов, длительны по времени.

Методика Bodanscy (22), одна из лучших, принятая в качестве стандартной в США при определении цинка в пищевых продуктах, страдает, однако, целым рядом существенных недостатков. Она основана на получении в солянокислой среде молочной-белой мути от взаимодействия $K_4Fe(CN)_6$ с цинком. Интенсивность мути испытуемого раствора сравнивается с мутью стандартных растворов. К сожалению, при выделении ZnS может выпасть FeS , NiS и CoS , которые мешают определению цинка, так как железо с желтой кровяной солью дает берлинскую лазурь, кобальт в небольшой концентрации выпадает в виде белой мути, никель также дает тонко раздробленную белую муть.

Почти во всех названных нами методах для точного определения цинка обязательным условием является удаление железа в виде гидрооксида или фосфор-

нокислой соли, но вследствие большой способности цинка к адсорбции такой метод устранения железа приводит к заметным потерям цинка. Многочисленные манипуляции, связанные с фильтрацией, выпариванием и т. д., также ведут к потере цинка.

Учитывая чрезвычайно большую чувствительность реакции цинка с желтой кровяной солью и отчетливую видимость выпадающей молочно-белой мути на черном фоне, мы положили эту реакцию в основу нашего метода определения цинка. Все мешающие при нефелометрии катионы, как железо, никель и кобальт, легко устранить, если вести осаждение сульфида цинка в 4% растворе уксусной кислоты. Известна трудность отделения фильтрованием мелко раздробленного сернистого цинка. Наиболее удобным в данном случае является применение веществ, адсорбирующих сульфид цинка. Такими веществами оказались окись алюминия и тальк. Выделение сульфида цинка путем адсорбции важно еще и в том отношении, что все сопутствующие и могущие оказать вредное влияние при последующей нефелометрии катионы и анионы устраняются, так как не адсорбируются в этих условиях на окиси алюминия или тальке.

В деталях техника определения цинка сводится к следующему. Биологический материал озоляется в электропечи при температуре не выше 450° . Мы пользовались печью с системой реостатов, позволяющих регулировать нагревание. Добавление различных веществ, как KNO_3 , разведенной HNO_3 , для ускорения сжигания угля, как это рекомендуют некоторые авторы [Lux (21), Lutz (19)], мы считали излишним, так как применение их неизбежно ведет к некоторой потере цинка.

Материал озоляется до полного сжигания частиц угля. Полное сгорание частиц угля необходимо потому, что цинк хорошо адсорбируется углем, гидроокисями различных металлов и другими веществами. Когда уголь полностью сгорит, к оставшейся золе прибавляют немного разбавленной HCl и оставляют на несколько часов; при более кратковременном извлечении, как это показали контрольные опыты, выход цинка снижается. Полученная солянокислая вытяжка фильтруется, тигель обмывается несколько раз горячей водой, фильтр также промывается и фильтрат выпаривается досуха. К остатку после выпаривания прибавляют $1,2 \text{ см}^3$ разбавленной (1 : 1) HCl , добавляют дистиллированной воды до объема в 15 см^3 и через эту жидкость пропускают хорошо промытый сероводород в течение 15—20 минут, после чего раствор оставляют стоять не меньше чем 8 часов. Выпавшие сернистые соединения металлов отфильтровывают, фильтр тщательно промывают водой до исчезновения в промывных водах кислой реакции на лакмус. Фильтрат выпаривают досуха. К остатку добавляют $0,6 \text{ см}^3$ 100% уксусной кислоты и $14,4 \text{ см}^3$ воды, затем снова через раствор пропускают сероводород в течение 20 минут. При точном соблюдении этих условий сульфид цинка выпадает, так как он нерастворим в уксусной кислоте, в то время как сульфиды Fe , Ni и Co остаются в растворе даже при наличии большей концентрации их по сравнению с концентрацией цинка.

Через 12—24 часа к раствору прибавляют очень немного (0,25 г) окиси алюминия или талька, встряхивают его несколько раз и отфильтровывают. Весь сульфид цинка прекрасно адсорбируется окисью алюминия или тальком и хорошо задерживается фильтром.

Окись алюминия и тальк должны быть освобождены от возможной примеси железа тщательным промыванием соляной кислотой. Промывание ведут до тех пор, пока проба вытяжки с раствором $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ не дает больше никаких следов окраски или мути. Только в таком случае названные адсорбенты могут быть применены. После

промывки адсорбенты высушиваются и в таком виде сохраняются.

Осадок ZnS промывают на фильтре подкисленной уксусной кислотой, сероводородной водой до полного удаления Fe , Ni и Co (промывка до 8 раз) и, наконец, смачивают 2% раствором NH_4CNS . Раствор роданистого аммония служит индикатором на присутствие железа, так как дает с солями железа в кислой среде кроваво-красное окрашивание.

Осадок на фильтре обрабатывают 2,4 см³ 3n HCl и промывают водой с таким расчетом, чтобы весь фильтрат имел объем в 10 см³.

Одновременно готовят серию стандартных растворов цинка (в плоскодонных пробирках с содержанием цинка от 0,02 до 0,2 мг). Подготовка стандартного раствора ведется следующим образом. Металлический цинк растворяют в небольшом количестве разведенной HCl , фильтруют и разбавляют дистиллированной водой до концентрации в 1 мг цинка в каждом кубическом сантиметре раствора. Такой раствор может сохраняться долгое время. Перед употреблением основной раствор разбавляют в 10 раз.

Нефелометрирование: разбавленный стандартный раствор отмеривают микробюреткой в ряд плоскодонных пробирок в восходящих количествах от 0,2 до 2 см³, что соответствует содержанию цинка от 0,02 до 0,2 мг. В каждую пробирку добавляют по 2,4 см³ 3n HCl и воды до объема в 10 см³. Во все подготовленные таким образом стандартные и испытуемые растворы прибавляют одновременно по 1 см³ свежее приготовленного 2% раствора $K_4Fe(CN)_6$. Выпадающая в испытуемом растворе молочно-белая муть цинкферрицианида калия $K_2Zn_3[Fe(CN)_6]_2$ сравнивается с таковой в стандартных растворах. Уравнение интенсивности мути можно производить путем добавления из микробюретки некоторого количества стандартного раствора. Нефелометрировать лучше всего в промежуток времени от 5 до 20 минут после прибавления раствора.

В более поздние сроки суспензия начинает разрушаться и сравнение вести невозможно. Рассматривание мути производится по оси пробирок на темном фоне, причем при количестве цинка, меньшем чем 0,02 или большем 0,2 мг, определение ненадежно.

№ п/п.	Взято цинка в мг	Добавлено в мг			Найдено цинка в мг	Ошибка	
		Fe	Ni	Co		в мг	в %
1	0,02	0,02	0,02	0,02	0,022	+ 0,002	+ 10
2	0,02	11	0,02	0,02	0,018	- 0,002	- 10
3	0,02	11	0,02	0,02	0,020	± 0	± 0
4	0,04	0,1	0,02	0,02	0,040	± 0	± 0
5	0,04	0,1	0,1	0,1	0,037	- 0,003	- 7,5
6	0,04	0,1	0,1	0,1	0,040	± 0	± 0
7	0,08	0,1	0,1	0,1	0,075	- 0,005	- 6,2
8	0,08	0,1	0,1	0,1	0,080	± 0	± 0
9	0,10	0,1	0,1	0,1	0,105	+ 0,005	+ 5
10	0,10	0,1	0,1	0,1	0,105	+ 0,005	+ 5
11	0,14	0,1	0,1	0,1	0,145	+ 0,005	+ 3,5
12	0,14	0,1	0,1	0,1	0,135	- 0,005	- 3,5
13	0,20	0,1	0,1	0,1	0,200	± 0	± 0
14	0,20	0,1	0,1	0,1	0,195	- 0,005	- 2,5

Описанной методикой можно определять с достаточной для биологических целей точностью содержание цинка от 0,02 до 0,2 мг. Ошибка метода $\pm 10\%$, в зависимости от содержания цинка. Точность определения видна из данной таблицы.

Выводы

1. Описан метод количественного определения цинка в биологических материалах.
2. Применение 4% раствора уксусной кислоты предотвращает выпадение сульфидов Fe, Ni и Co, что повышает точность определения цинка и сокращает число операций, связанных с удалением названных катионов.
3. Окись алюминия и тальк хорошо адсорбируют мелко раздробленный сульфид цинка, что дает возможность освободиться от ряда катионов и анионов и тем самым избежать их влияния при последующей нефелометрии.
4. Количественное определение цинка возможно в относительно малых навесках, содержащих 0,02—0,2 мг цинка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bradley, Science, 29, 196, 1906.—2. Mendel, Am. Journ. Physiol., XIV, 313, 1905.—3. Aronssohn, C. r. Acad. Sci., 152, 1183, 1911.—4. Raoult u. Breton, C. r. Acad. Sci., 85, No. 1, 40, 1877.—5. Giava u. Aronssohn, C. r. Soc. biol., CLXX, 906, 1920.—6. Gigliotto, цитир. по Bertrand, Bull. Soc. Chim. Biol., XVIII, No. 1, 213, 1936.—7. Delezenne, Ann. Inst. Pasteur, 23, 68, 1919.—8. Severy, Journ. Biol. Chem., 55, 79, 1923.—9. Bodansky M., Journ. Biol. Chem., XLIV, 404, 1920.—10. Bertrand u. Vladesco, Bull. Soc. Chim., 4 série, 31, 268, 1922.—11. Bertrand u. Nakamura, Ann. Inst. Pasteur, 39, No. 8, 698, 1925.—12. Bertrand u. Benzon, C. r. Acad. Sci., No. 5, 289, 1922.—13. Burstein, Biochem. Zschr., 216, 449, 1929.—14. Rost, Ber. Pharmazeutischer Gesellschaft, 29, H. 7, 549, 1919.—15. Weitzel, Zlb. Physiol., 28, 766, 1914.—16. Когa A., цитир. по Ber. Phys., 82, 590, 1934; 82, 402, 1934.—17. Симакoв П., Биохимия, I, вып. 6, 684, 1936.—18. Bertrand et Javillier H., Bull. Soc. Chim., 7, 63, 1907; 3, 114, 1908.—19. Lutz R., Journ. Indus. hygiène, 7, No. 6, 273, 1925.—20. Mousseron M., Bull. Soc. Chim. Biol., XIII, 821, 1931; XIV, No. 8, 1235, 1932.—21. Lux H., Ztschr. anorg. Chem., 226, No. 1, 1, 1936.—22. Bodanscy M., Journ. ind. and Eng. Chem., 13, 696, 1921.

MÉTHODE POUR LE DOSAGE DU ZINC DANS LES MATIÈRES BIOLOGIQUES

P. V. Simakov

Chaire de Chimie biologique (Chef:
Prof. H. Gorodisskaya)

Le principe de la méthode est basé sur la réaction entre le zinc et le ferrocyanure de potasse en milieu faiblement acidifié à l'HCl. On compare le $K_2Zn_3 [Fe(CN)_6]_2$ précipité en forme d'une turbidité lactée finement dispersée à une solution étalon. La comparaison turbidimétrique peut être faite dans l'intervalle de 5 minutes à 15 minutes dès le commencement de la réaction; après ce temps le $K_2Zn_3 [Fe(CN)_6]_2$ passe à l'état coagulé et la comparaison devient impossible. On précipite le sulfure de zinc en milieu contenant 4 pour cent d'acide acétique. Fe, Ni et Co ne sont point précipités sous ces conditions et restent dissous. Le sulfure de zinc adsorbé sur de l'oxyde d'aluminium est extrait quantitativement de la solution et libéré par filtration des différents cations et anions qui l'accompagnent. La précision de la méthode rend possible le dosage des zinc et des quantités de 0,02 à 0,2 mg avec une erreur de ± 10 pour 100.

ИЗМЕНЕНИЯ СЛЮНООТДЕЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОТРАВЛЕНИИ СВИНЦОМ

И. С. Александров

Из токсикологической лаборатории Ленинградского института гигиены труда и профзаболеваний

Поступила в редакцию 23.V.1937 г.

Задачей данной работы являлось выяснение вопроса об изменениях слюноотделения при хроническом отравлении свинцом. Опыты производились на собаках с выведенными протоками слюнных желез. Основания для постановки такой работы мы видели в тех изменениях, которые имеют место при хроническом отравлении свинцом в слюнных железах (спонтанное слюноотечение, гипертрофия желез), и в том факте, что потеря аппетита является одним из частых и ранних симптомов свинцовой интоксикации.

Методика

Опыты производились на 6 собаках с выведенными протоками околоушной, подчелюстной и подъязычной слюнных желез. Слюноотделение у наших подопытных животных вызывалось пилокарпином, мясо-сухарным порошком, раствором соляной кислоты (безусловное слюноотделение) и показыванием последних двух веществ (натуральное условное слюноотделение).

Слюна собиралась в градуированный цилиндр, подвешенный к воронке, которая приклеивалась при помощи менделеевской замазки к коже в области папиллы. Пилокарпин в виде 0,25% раствора вводился под кожу из расчета 0,125 мг на 1 кг веса. Количество слюны регистрировалось через каждые 5 минут от начала инъекции и до полного прекращения слюноотечения. За день или же на другой день после инъекции пилокарпина производились опыты с мясо-сухарным порошком и раствором соляной кислоты. Мясо-сухарный порошок в количестве 10 г при помощи пробирки вводился в рот собаке небольшими порциями, а иногда порошок давался из фарфоровой чашки. В том и другом случае на одно и то же количество порошка слюноотделение было одинаковым. Введение порошка в рот при помощи пробирки нами применялось ввиду возможности отказа подопытных животных от пищи в период отравления, что в действительности и имело место. Раствор 0,2% соляной кислоты в количестве 30 см³ вводился так же, как и хлебный порошок. Дразнение производилось поднесением фарфоровой чашки с сухарным порошком или колбы с раствором соляной кислоты. Слюна при безусловном и условном раздражении собиралась в градуированный цилиндр в течение 1 минуты от начала действия раздражителя.

Обычно в один опытный сеанс производились две пробы на каждое вещество как при непосредственном введении в рот, так и при показывании его.

Порядок применения раздражителей в течение опыта был всегда одинаковый. Порошок — на первом месте, кислота — на последнем; безусловное раздражение предшествовало натурально-условному. Проба на слюноотделение на пилокарпин, пищевое и отвергаемое вещества производилась через каждые 6—7 дней. После 4 или 5 инъекций пилокарпина и несколько большего числа опытов с действием порошка и кислоты часть животных (4) подвергалась отравлению, другой же части подопытных животных (2), не подвергавшейся воздействию свинца, вводился под кожу физиологический раствор.

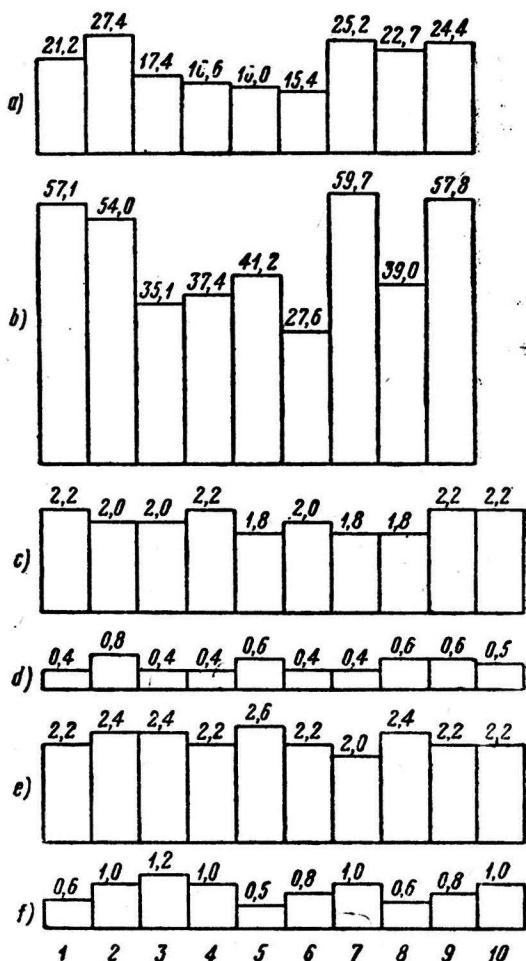
Отравление производилось 2% раствором уксуснокислого свинца, который вводился под кожу из расчета 1 или 0,5 мг свинца на 1 кг веса. Отравление производилось ежедневно за исключением выходных дней.

Результаты опытов

Так как в наших опытах на протяжении длительного времени применялся пилокарпин, а, как известно, слюноотделение, вызванное

этим алкалоидом, непостоянно, несмотря на одинаковые условия ведения опыта, нами было предпринято на контрольных собаках изучение возможных колебаний в слюноотделении при систематических инъекциях вышеуказанного вещества. Кроме того, мы считались с возможностью условнорефлекторного влияния при длительном применении пилокарпина (Крылов). По этим соображениям нами, помимо опытов на животных, которые подвергались отравлению свинцом, производились параллельные опыты на 2 контрольных собаках. У

Рис. 1. Слюноотделение у собаки Гунн из: *a* — околоушной железы при подкожном введении раствора *pilocarp. mug.*; *b* — смешанных желез при инъекции того же вещества; *c* — околоушной железы при кормлении мясо-сахарным порошком; *d* — той же железы при дразнении порошком; *e* — той же железы при вливании в рот 30 см³ 0,2% раствора HCl; *f* — той же железы при дразнении раствором HCl. Слюноотделение на порошок и кислоту за 1 минуту от начала действия данных веществ. Цифра, вписанная в столбик, — количество слюны в куб. сантиметрах, цифры под нижним столбиком — порядковый номер опыта



последних слюноотделение изучалось аналогичным образом в течение того же срока, как и у отравляемых животных. Собаке Гунн (самец весом в 20 кг) было произведено 9 инъекций пилокарпина в течение 2 месяцев. Другой собаке, Тому (самец весом 18,5 кг), было произведено на протяжении 1,5 месяцев 7 инъекций пилокарпина. Вес обеих собак за этот промежуток времени не падал. Данные опытов с пилокарпином на одном из контрольных животных приведены на рис. 1. На всех рисунках нашей работы количество слюны (в кубических сантиметрах) за опытный сеанс изображено столбиком, абсолютное количество ее вписано в соответствующий столбик. Под каждым столбиком написан номер опыта. Затушеванные столбики соответствуют периоду отравления. У собаки Гунн (рис. 1) колебание слюноотделения при одной и той же дозе пилокарпина за вышеуказанный срок

наблюдалось от 15,4 до 27,4 см³ из околоушной железы, от 27 до 59,7 см³ из подъязычной и подчелюстной желез. При этом необходимо отметить, что после 4 или 5 опытов с инъекцией пилокарпина не

наблюдалось резких колебаний в количестве слюны, что для нас является чрезвычайно важным обстоятельством.

Кроме того, околоушная железа реагировала на пилокарпин более постоянно, чем подчелюстная и подъязычная железы.

Что касается безусловного и натурального условного слюноотделения на пищевое и отвергаемое вещества, то оно было более или менее постоянным. Из рис. 1 видно, что при наших условиях ведения опыта (периодическое введение пилокарпина) безусловное и натурально-условное слюноотделение на порошок и кислоту колеблется не в больших пределах, чем в опытах без введения пилокарпина, проведенных в лаборатории акад. Павлова (Вульфсон, Зельгейм и др.).

У нашей второй контрольной собаки характер слюноотделения на те же самые раздражители был такой же, как у Гунна, с тем лишь различием, что на одну и ту же дозу пилокарпина количество слюны было выше.

Отравлению подверглись 4 собаки, из которых 2 (Баран и Волчок) отравлялись из расчета 1 мг свинца на 1 кг веса в течение продолжительного времени. Первая собака, самец весом 21,5 кг, отравлялась на протяжении 38 дней; на 40-й день отравления животное погибло. За все время отравления в общей сумме было введено 508 мг свинца. У описы-

ваемой собаки падение веса было впервые замечено на 17-й день отравления. В дальнейшем по мере отравления вес прогрессивно уменьшался, и перед смертью животного это падение доходило до 28% от исходного. Первые приступы судорог наблюдались на 39-й день отравления. Вторая собака, самец весом 19,2 кг, отравлялась на протяжении 29 дней. За этот период отравления было введено 466 мг свинца. На 30-й день от начала отравления опыты были прекращены

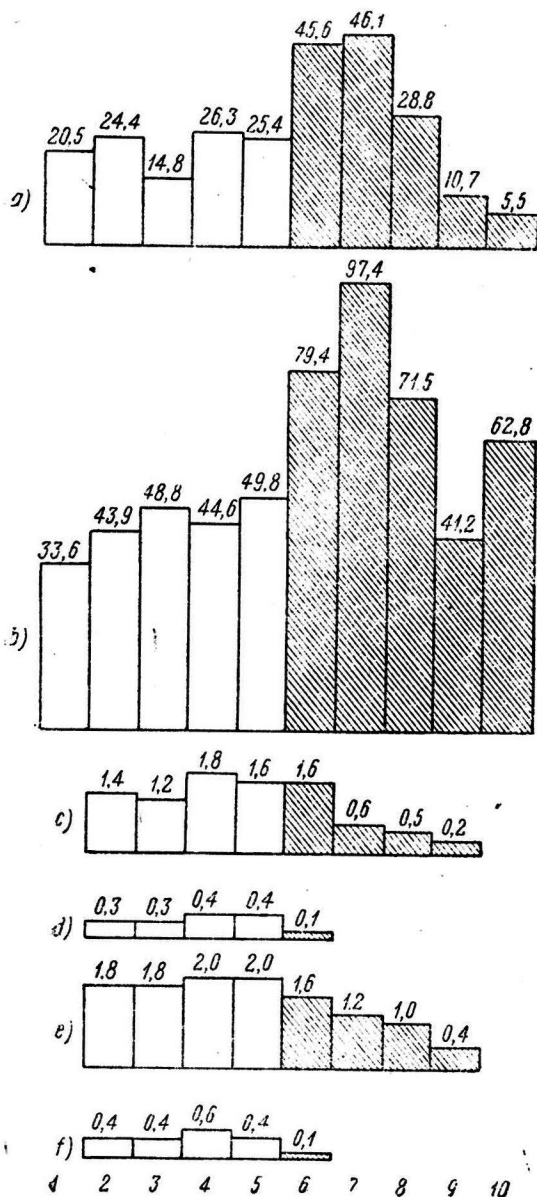


Рис. 2. Слюноотделение у собаки Баран. Распределение материала то же, что и на рис. 1

вследствие закрытия института на летнее время. На 29-й день после прекращения отравления собака погибла. Первое падение веса у Волчка нами было обнаружено на 10-й день отравления, а к концу его падение веса доходило до 14% от исходного.

На 6-й и 7-й день отравления у обеих собак наблюдалось резкое увеличение слюноотделения на пилокарпин и падение натурального условного слюноотделения. У Барана на 6-й день отравления (рис. 2) слюноотделение из околоушной железы было в 2 раза больше нормы¹ (норма — 22,3 см³), а из подчелюстной и подъязычной желез — в 1,8 раза больше, чем до отравления (норма 44,0 см³). У этой собаки гиперсекреция на пилокарпин имела место и на 12-й день отравления: из околоушной железы количество слюны почти равнялось таковому в 6-й опытный день, а из смешанных желез слюноотделение было гораздо выше (97,4 см³). При дальнейшем отравлении наблюдалось падение слюноотделения; особенно снизилось слюноотделение из околоушной железы, и за день перед смертью животного оно пало до 5,5 см³. В этот же период отравления реакция на пилокарпин смешанных желез была выше, чем реакция околоушной железы, и даже

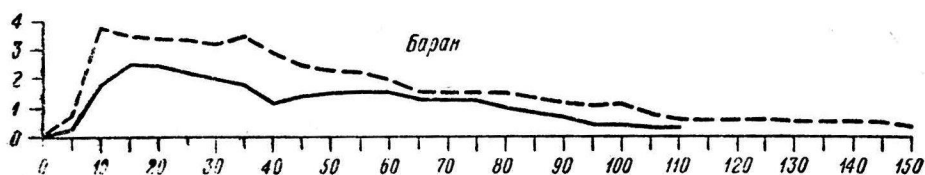


Рис. 3. Кривые слюноотделения из околоушной железы у собаки Баран за опытный сеанс при подкожном введении раствора pilosagr. тиг. Нижняя кривая — до отравления, верхняя — на 6-й день отравления свинцом. По оси абсцисс — минуты от начала инъекции раствора pilosagr. тиг., по оси ординат — количество слюны за каждые 5 минут

за день перед смертью слюноотделение из подчелюстной и подъязычной желез было выше по сравнению с нормой.

Что касается характера повышения слюноотделения на пилокарпин в ранний период отравления свинцом, то он ясно выявляется при сопоставлении кривой секреции одного из опытов, где имелаась «свинцовая гиперсекреция», с кривой слюноотделения одного из опытов до отравления. Прежде всего секреция начинается раньше и затягивается на более продолжительный срок, но увеличение количества слюны происходит не за счет большей продолжительности секреции, а главным образом за счет увеличения слюноотделения в первые 35—40 минут после инъекции. Для иллюстрации нами приводятся две кривые слюноотделения на пилокарпин из околоушной железы (рис. 3). В этом рисунке нижняя кривая представляет секрецию одного из опытов до отравления (этот опыт обозначен цифрой 4 на рис. 4), верхняя кривая — на 6-й день отравления (опыт обозначен цифрой 6 на рис. 4).

Подобные опыты были повторены на Волчке, и то, что нами было замечено на первом подопытном животном Баране, имело место и при опытах на второй собаке, но с тем лишь различием, что у Волчка на 12-й день отравления реакция на пилокарпин уменьшалась по сравнению с 6-м днем.

Таким образом, можно считать, а в этом нас убедили и дальнейшие опыты, что наблюдаемое нами резкое повышение слюноотделе-

¹ Норма — средняя величина за 5 опытных сеансов до отравления.

ния в ранний период свинцового отравления на одну и ту же дозу пилокарпина не обусловлено какими-либо привходящими факторами, ускользающими от нас, а целиком связано со свинцовым отравлением. Можно сказать, что в ранний период отравления свинцом повышается реакция слюнных желез на пилокарпин.

Вторым ранним признаком свинцовой интоксикации в наших опы-

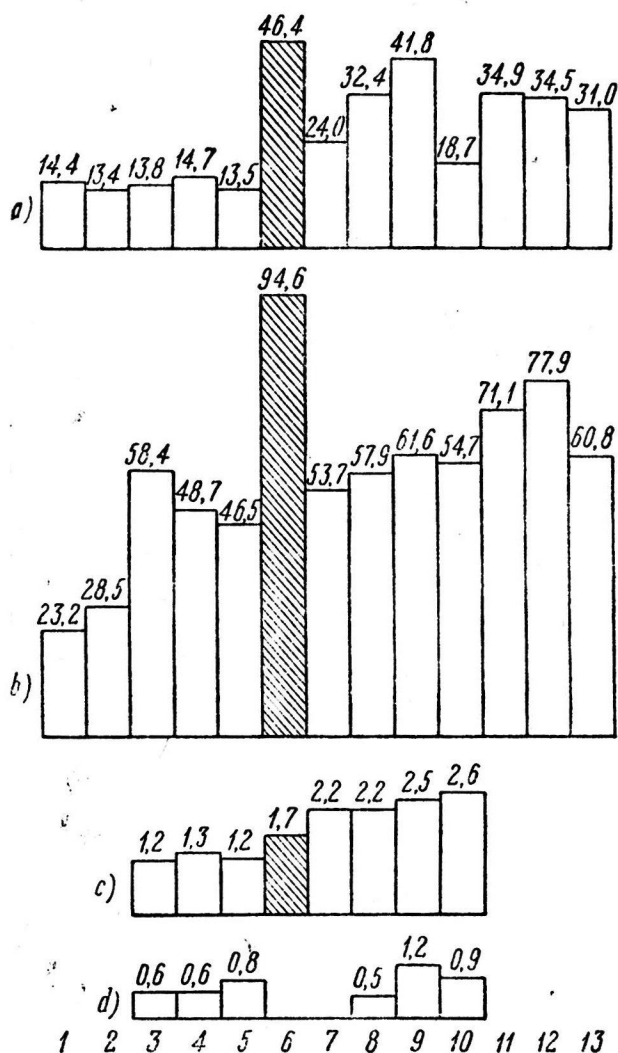


Рис. 4. Слюноотделение у собаки Блэк.
Обозначения те же, что на рис. 1 и 2

ду тем натурально-условные рефлексy падали в первые же дни отравления.

С другой стороны, падение натурального условного слюноотделения не могло быть обусловлено также и состоянием слюноотделительного аппарата, так как он в этот период был более реактивен (реакция на пилокарпин) по сравнению с нормой. Можно было бы допустить, что падение натуральных условных рефлексов происходит вследствие потери аппетита, что постоянно наблюдается при свинцовом отравлении. Аппетит, как отмечает Павлов, есть сложное ощу-

тах было изменение натурально-условного слюноотделения. Падение или полное исчезновение натурально-условных рефлексов на хлебный порошок и раствор соляной кислоты наблюдалось у всех животных, которые подвергались отравлению (у контрольных животных подобных изменений не было). При дозе в 1 мг свинца на 1 кг веса на 7-й день отравления натурально-условное слюноотделение резко падало и при дальнейших отравлениях совершенно исчезало. Так, например, у Барана (рис. 2) на 7-й день отравления на показывание хлебного порошка и кислоты выделялось за 1 минуту по 0,1 см³ слюны. Подобное же изменение наблюдалось и у Волчка.

С одной стороны, безусловное слюноотделение на пищевое и отвергаемое вещество было не изменено; оно начинает уменьшаться у Барана на 12-й день отравления, как это видно на рис. 2, и перед смертью оно весьма мало. У Волчка безусловное слюноотделение страдало меньше, чем у Барана, а меж-

щение, складывающееся из импульсов, которые возникают в пищеварительном канале, и определяющееся функциональным состоянием больших полушарий головного мозга. Так как у собаки, которая погибла от длительного хронического отравления свинцом, при вскрытии не обнаружилось патологоанатомические изменения пищеварительного тракта, нам представляется, что падение натуральных условных рефлексов, которое нами наблюдалось в наших опытах, было вызвано действием свинца на функциональные свойства коры больших полушарий головного мозга. Данное предположение находит себе подтверждение в опытах с кратковременным воздействием свинца. Подобные опыты были проведены на собаке Блэк (самец весом 28,5 кг), которая отравлялась в течение 6 дней из расчета 1 мг свинца на 1 кг веса. За этот промежуток времени было произведено 5 инъекций раствора уксуснокислого свинца, что в сумме составляло 148 мг свинца. За указанный срок отравления собака потеряла в весе 1,5 кг.

Результаты опытов представлены на рис. 4. Из рис. 4 видно, что на 7-й день от начала отравления натуральные условные рефлексы исчезли и на 12-й день после прекращения отравления они восстановились. Безусловное слюноотделение за время отравления оставалось без изменений, но после отравления оно несколько увеличилось. На 6-й день отравления и на этом подопытном животном нами наблюдалась характерная реакция слюнных желез на пилокарпин (рис. 4). Как видно из последнего рисунка, слюноотделение на данный алкалоид резко увеличилось: так, из околоушной железы увеличение было в 3 раза больше, чем в норме (норма 14 см³), из подчелюстной и подъязычной желез — более чем в 2 раза (норма 41,3 см³).

Считаем необходимым отметить очень постоянную реакцию на пилокарпин околоушной железы, что еще раз убедительно подтверждает факт повышения чувствительности слюнных желез к пилокарпину в ранний период отравления.

В последующих опытах у этой собаки слюноотделение на пилокарпин было больше, чем до отравления, но ни в одном случае оно не доходило до того уровня, который наблюдали на 6-й день отравления. В этот же период времени имело место подобное же увеличение безусловного слюноотделения на пищевое и отвергаемое вещество.

С целью определения чувствительности метода для обнаружения ранних симптомов при хроническом отравлении свинцом были про-

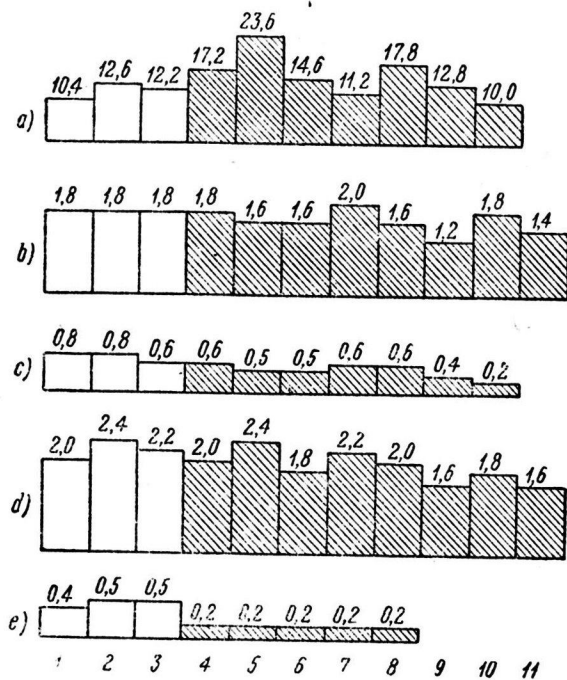


Рис. 5. Слюноотделение у собаки Ахил. Обозначения те же, что на рис. 1 и 2

изведены опыты, в которых отравление производилось из расчета 0,5 мг свинца на 1 кг веса. Подобные опыты были произведены на собаке Ахиле (самец весом в 21,8 кг)¹. Отравление производилось 1% раствором уксуснокислого свинца на протяжении 48 дней. За это время было введено 310 мг свинца. Результаты опытов проведены на рис. 5, из которого видно, что слюноотделение у этой собаки до отравления было очень устойчивым как на пилокарпин, так и на мясо-сухарный порошок и раствор соляной кислоты. На 7-й день отравления (после 5 инъекций) количество слюны на пилокарпин увеличилось, но незначительно. Подобное увеличение могло быть и при нормальных условиях, но увеличение слюноотделения на 12-й день отравления, а затем и последующие опыты дают возможность считать, что данное повышение слюноотделения на пилокарпин на 7-й и 12-й день отравления и у этой собаки было вызвано свинцовой интоксикацией. Натуральное условное слюноотделение на кислоту снизилось на 6-й день отравления до 0,2 см³ и на таком уровне находилось в течение 30 дней отравления, а на 36-й день отравления совершенно исчезло. Условное слюноотделение на хлебный порошок начало заметно уменьшаться на 36-й день отравления. Безусловное слюноотделение на пищевое и отвергаемое вещество за 48 дней отравления не изменилось. За этот период отравления вес тела собаки снизился на 3,8 кг. Первое падение веса было обнаружено на 12-й день отравления.

После того, как было обнаружено исчезновение натурального условного слюноотделения на хлебный порошок, дальнейшее отравление производилось из расчета 1 мг свинца на 1 кг веса.

На 64-й день от начала первого отравления собака погибла. За сутки перед смертью у подопытного животного наблюдали первый судорожный приступ, сопровождавшийся рвотой, обильным слюноотечением и общим возбуждением. Необходимо отметить, что при повышении дозы свинца нами не наблюдалось подскока в слюноотделении на пилокарпин, а также и снижения ниже нормы. Безусловное слюноотделение на порошок и кислоту за 2 суток перед смертью пало. На первое вещество за 1 минуту выделилось 0,8 см³, за это же время на второе — 1,0 см³.

Обсуждение результатов опытов

Наши опыты показывают, что в начальный период свинцового отравления имеет место резкое увеличение слюноотделения на пилокарпин и уменьшение величины натурального условного слюноотделения. Эти два явления постоянно наблюдались у животных, которые подвергались отравлению; при том же числе инъекций пилокарпина и при тех же условиях испытания натуральных условных рефлексов подобных изменений у наших контрольных собак мы не наблюдали. Сопоставление данных, полученных в опытах с контрольными собаками, с данными, полученными у отравлявшихся животных, как нам представляется, дает все основания считать вышеуказанные изменения результатом воздействия свинца.

Что касается механизма повышенной реакции слюнных желез на пилокарпин в начальный период свинцовой интоксикации, в данном случае прежде всего мы сталкиваемся с невыясненным вопросом (несмотря на многочисленные исследования) о механизме действия пилокарпина на слюнные железы. По новейшим данным (Guimaraes и др.)

¹ Эта собака имела только фистулу протока околоушной железы.

пилокарпин действует не только на рецептивную субстанцию секреторного аппарата слюнных желез, но и на секреторные клетки. С этой точки зрения можно было бы, во-первых, допустить, что свинец действует на рецептивную субстанцию и тем самым создает условия для повышенной чувствительности слюнных желез к пилокарпину. С другой стороны, свинец как протоплазматический яд действует на секреторные клетки слюнных желез и таким образом повышает способность этих желез реагировать на пилокарпин. Эти два толкования «свинцовой гиперсекреции» вполне возможны и не исключают друг друга.

В ы в о д ы

Собаки ежедневно отравлялись подкожным введением 1—2% раствора уксуснокислого свинца в дозе 0,5—1 мг свинца на 1 кг веса животного. При этом нами были констатированы следующие явления.

1. При дозе в 1 мг свинца на 6—12-й день отравления (после 5 и 10 инъекций свинца) наблюдалось резкое увеличение количества слюны при подкожном введении пилокарпина.

2. При далее продолжающихся инъекциях свинца увеличенная реакция на пилокарпин со стороны слюноотделительного аппарата ослаблялась.

3. При дозе в 0,5 свинца заметное увеличение количества слюны на пилокарпин наблюдалось на 12-й день отравления (после 10 инъекций свинца).

4. Натуральное условное слюноотделение на 6-й день отравления при дозе в 1 мг свинца на 1 кг веса резко падает, а при дальнейшем отравлении совершенно исчезает. После прекращения кратковременного отравления (6 дней) исчезнувшие или ослабленные натуральные условные рефлексы снова восстанавливаются. При дозе в 0,5 мг свинца натуральное условное слюноотделение исчезает позже, чем при дозе в 1 мг свинца. В этот же период отравления не наблюдалось отклонений от нормальных величин безусловного слюноотделения на пищевое и отвергаемое вещество.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабкин, Дисс., СПб, 1904.—2. Вульфсон, Дисс., СПб, 1898.—3. Зельгейм Дисс., СПб, 1904.—4. Крылов В., Русск. физ. журн., *XII*, вып. I, 33, 1930.—5. Павлов И. П., Лекции о работе главных пищеварительных желез, 1924.—6. Разенков И. П. и Кабанов А. Н., Оздор. труда и револ. быта, вып. 9, 36, 1926.—7. Чарный А. М., Труды украин. ин-та патологии и гигиены труда, вып. 5, 195, 1928.—8. Шестопалов И. П., Русский физиол. журнал, *XIII*, вып. 1, 103, 1930.—9. Aub C., Journ. Am. med. Ass., 2, 87, 1935.—10. Combemale et Francais, C. R. Acad. Sci., Paris, *III*, 276, 1890.—11. Camus J., C. r. Soc. Biol., 72, 861, 1912.—12. Flury F., Handb. d. exp. Pharm., 3, 3, 1934.—13. Guimaraes A., C. r. Soc. Biol., 110, 1048, 1049, 1932.—14. Lehmann K., Arch f. Hygiene, 94, H. 1—2, 1924.

DIE VERÄNDERUNGEN DER SPEICHELABSONDERUNGEN BEI CHRONISCHER BLEIVERGIFTUNG

I. S. Alexandrow

Aus dem toxikologischen Laboratorium des Lenin-
grader Instituts der Arbeitshygiene und Berufskrank-
heiten

Die Experimente wurden an Hunden mit chronischen Speichelfistel ausgeführt. Die Speichelabsonderung wurde sowohl vor, als auch während der Periode der Vergiftung, nach 6—7 Tagen durch Pilocarpin

hervorgerufen, dessen Lösung unter die Haut eingespritzt wurde (0,125 mg pro 1 kg Gewicht), durch Fleisch-Zwiebackpulver, durch eine Salzsäurelösung (unbedingte Speichelabsonderung) und durch Necken mit den beiden letzteren Stoffen (natürliche bedingte Speichelabsonderung). Die Vergiftung wurde durch essigsäures Blei hervorgerufen, dessen Lösung unter die Haut eingespritzt wurde, je 0,5 oder 1 mg Blei auf 1 kg Gewicht.

An den nicht vergifteten Versuchstieren überzeugten wir uns, dass unter diesen Bedingungen (periodische Injektion von Pilocarpin) keine jähren Veränderungen in der unbedingten und natürlich bedingten Speichelabsonderung bei den von uns angewandten Stoffen beobachtet wurden. Wenn solche Veränderungen auch vorkamen, so überschritten sie nicht die Norm (siehe Abb. 1, auf welcher verzeichnet ist: Speichelabsonderung: *a* — aus gl. parotis auf Pilocarpin, *b* — aus gl. submax. u. sublingualis auf denselben Stoff, *c* — aus gl. parotis bei Fütterung mit Fleisch-Zwiebackpulver, *d* — aus derselben Drüse beim Necken mit dem Pulver, *e* — aus derselben Drüse bei Einflüssen ins Maul einer Lösung von 0,2% HCl, *f* — aus derselben Drüse beim Zeigen einer Salzsäurelösung. Die über den Säulen geschriebenen Ziffern zeigen die Quantität des Speichels in ccm, die Ziffern unter den Säulen sind die Ordnungsnummern der Experimente).

Bei einer Dosis von 1 mg Blei für 6 bis 12 Tage der Vergiftung (nach 5 bis 10 Bleiinjektionen) wurde eine Zunahme der Speichelquantität, der sich beim Einspritzen von Pilocarpin absonderte, beobachtet. Bei fortgesetzten Bleiinjektionen wurde die vergrößerte Reaktion auf Pilocarpin seitens des speichelabsondernden Apparats wieder schwächer. Die natürliche bedingte Speichelabsonderung fällt jäh am 6-ten Tage der Vergiftung und verschwindet bei weiterer Vergiftung völlig. Gleichzeitig wurden an den ersten Tagen der Vergiftung keine Abweichungen von den normalen Grössen der unbedingten Speichelabsonderung auf die Speisestoffe und die vom Hunde abgelehnten Stoffe, beobachtet. (Abb. 2. Auf dieser Abbildung sind die Bezeichnungen dieselben, wie auf den ersten. Die schwarzen Säulen entsprechen der Periode der Vergiftung). Nach Beendigung der Vergiftung von kurzer Dauer (6 Tage) werden die verschwundenen oder geschwächten natürlichen bedingten Reflexe wieder hergestellt. (Abb. 4. Die Bezeichnungen sind dieselben wie auf den vorigen Abbildungen.)

Bei einer Dosis von 0,5 mg Blei wurde eine merkliche Zunahme der Speichelquantität auf Pilocarpin nach 12 Tagen der Vergiftung, d. h. nach 10 Bleiinjektionen, beobachtet. Die natürliche Speichelabsonderung verschwindet später, als bei einer Dosis von 1 mg Blei (Abb. 5. Auf dieser Abbildung ist eine Speichelabsonderung aus der Parotisdrüse verzeichnet bei: *a* — Pilocarpininjektionen, *b* — bei Fütterung mit Fleisch-Zwiebackpulver, *c* — beim Necken durch das Pulver, *d* — beim Einflüssen ins Maul einer 0,2% Lösung HCl, *e* — beim einer Lösung HCl. Die übrigen Bezeichnungen sind dieselben, wie auf den vorigen Abbildungen).

СООТНОШЕНИЕ НЕРВНОГО И ХИМИЧЕСКОГО ФАКТОРОВ В ДЕЙСТВИИ СНОТВОРНЫХ

Н. Лагутина

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

Поступила в редакцию 20.VII.1937 г.

Занимаясь изучением вопроса о влиянии различных стадий сна на безусловные спинномозговые реакции, мы встретились с фактом, который представляет интерес с точки зрения определенного состояния в деятельности центральной нервной системы, при котором действию снотворных веществ противопоставляется возбуждающее действие элементов обстановки в условиях эксперимента.

Животное, взятое для проведения намеченной работы (самец 20 кг весом, кличка Лорд), до этого исследовалось двумя сотрудниками лаборатории. Д-р Гарибян при исследовании пищевых и оборонительных безусловных рефлексов наблюдал у Лорда сильно выраженный сон.

Затем на этом же животном Делярю проводила исследования состояния безусловных рефлексов при различных стадиях сна. В начале работы собака впадала в обычный для нее сон, но в дальнейшем характер поведения собаки изменился и сонное состояние наблюдалось в очень редких случаях.

После перерыва в работе с собакой в 7—8 месяцев наблюдения были продолжены мной.

Систематическое наблюдение проводилось с 1.II.1936 г. в течение 5 месяцев.

С первых же дней работы пришлось отметить у Лорда отсутствие сна и вместе с тем наличие возбужденного состояния. Такое положение казалось необычным потому, что прежние наблюдения [Павлов (1, 2), Рожанский (3, 4)], наоборот, указывали на развитие сонного состояния по мере привыкания животного к обстановке. Новый момент в обстановке — прикрепление для регистрации изменения положения головы на нос собаке прибора [Рожанский (4)], представляющего собой небольшой резиновый баллончик, — уже через 3—4 дня перестал давать ориентировочное возбуждение, т. е. подвергся как раздражитель угашению, что, как известно, представляет одно из условий наступления сна, но сонливое состояние не восстанавливалось. Снятие этого баллончика и также сапожка, с помощью которого наносился укол в лапу, не дало никакого изменения в состоянии животного. Поставленное в станок животное стояло вначале спокойно, затем через 10—15 минут начинало скулить, двигаться, стараясь вырваться из лямок. Через 1—1,5 часа развивалось непрерывное общее возбуждение, что обычно приводило к необходимости прекратить опыт.

Такое состояние наблюдалось в течение нескольких месяцев всего времени исследования. Возможность такого изменения поведения животного при привыкании к обстановке была указана в свое время Рожанским, который установил три стадии привыкания: 1) начальное

почти обязательное возбуждение (изредка наблюдается начальное торможение); 2) последующее сонное состояние, развивающееся примерно у половины животных. У одних оно затягивается надолго, у других бывает едва заметным и переходит в третью стадию, которая, как считал Рожанский, является стадией истинного безразличия.

Чтобы восстановить прежнее сонное состояние, мы решили у Лорда испытывать применение снотворных средств. Вначале было применено сравнительно слабое наркотическое средство — этиловый алкоголь. Вводилось 200 см³ 10% раствора per rectum. Поставлено было 3 опыта. Во всех случаях в начале опыта мы получали как будто благоприятные результаты — собака обвисала в лямках, опуская голову. Однако очень скоро, через 30—60 минут, развивалось общее возбуждение: животное начинало скулить, старалось вырваться из лямки.

После этого было решено испытать другие снотворные. В 2 опытах давали веронал из расчета 0,1 г на 1 кг веса. В одном случае 2% водный раствор вводился в количестве 100 см³ per rectum, в другом случае веронал давался в количестве 2,0 г с молоком. При наблюдении в течение 2—3 часов не удалось отметить признаков сна. Общее поведение оставалось без изменений.

Затем были поставлены два опыта с хлоралгидратом.

В первом опыте введено было 1,0 г 1% раствора per rectum — действия не было.

Во втором — в начале опыта дан 1,0 г, затем через 1 час. 30 минут еще 1,0 г. После этого пребывание в станке в течение 2 часов не обнаружило признаков сна.

Тогда мы решили прибегнуть к сильно действующему веществу и воспользовались морфином в 2% растворе (5 см³ подкожно). Это соответствует обычной дозе, применяемой при общем наркозе собаки.

Через 10—15 минут после введения и начальной рвоты стало появляться обвисание сначала задних, затем передних конечностей и свисание головы. В таком положении полного обвисания и состояния, схожего со сном, вернее, наркотического состояния, животное было выдержано в станке 2 часа. После этого собака была снята и наблюдение продолжалось при положении ее на полу еще 6 часов, в течение которых вышеуказанное состояние наркоза было все время ясно выражено.

Опыт этот нам показал, что сопротивление, которое каким-то образом препятствует сну, может быть сломлено только с помощью сильно действующего отравления центральной нервной системы.

Мы считаем, что наблюдавшееся при этом у собаки состояние является не сном, а наркозом [Рожанский (5—6)]. Затем мы стали применять люминал, который считается обычно достаточно надежным снотворным средством, действующим на человека уже в дозе 0,1 г.

С люминалом проводился ряд опытов при различных дозах (0,1 г — 7 опытов, 0,2 г — 4 опыта, 0,4 г — 3 опыта, 0,6 г — 2 опыта, 0,9 г — 2 опыта, 1,0 г — 3 опыта).

Во всех случаях на протяжении 2—3 часов пребывания животного в станке сна не наблюдалось. Большие дозы, начиная с 0,6 г, а особенно 0,9 и 1,0 г, оказывали довольно сильное действие на моторную функцию животного. Снятое со станка, оно с трудом, покачиваясь и падая, могло дойти до своего места в собачнике, причем в последующие 2—3 дня были заметны следы затруднения при ходьбе.

Желая выяснить значение обстановки, которая может играть роль при сне (Павлов, Рожанский), мы испробовали после дачи большой дозы люминала (0,9) снятие лямки.

Действие этой меры оказалось противоположным наблюдениям в работе Рожанского.

Как только снимались лямки, собака успокаивалась, укладывалась в станке и засыпала. Будучи поставлена опять в лямки, она впадала в прежнее беспокойное состояние.

Ввиду важности этого для понимания состояния животного приводим из нашего материала полностью 2 протокола.

Опыт 22.IV.1936 г. 10 час. 15 мин.

Время	Состояние животного
10 час 15 мин.—10 час 45 мин.	Собака стоит в станке, в лямках, не спит, скулит, переступает ногами, беспокоится
10 » 45 »	Дано 0,9 г люминала с молоком
10 » 45 » 11 » 15 »	Не спит, общее состояние прежнее
11 » 45 »	Лямки сняты; сейчас же улегся, спал 25 минут
12 » 15 »	Поставлен в лямки
12 » 15 » 12 » 45 »	Беспокойство проявляется попрежнему
12 » 45 »	Лямки сняты
12 » 45 » 13 » 15 »	Спал с перерывом 10—20 минут
13 » 15 »	В лямках сна нет

Опыт 10.V.1936 г. 11 час. 05 мин. в лямках без ошейника

Время	Состояние животного
11 час. 5 мин.—11 час. 20 мин.	Появилась одышка, беспокоится, немного скулит
11 » 20 »	Дано 1,0 г люминала с молоком; лямки сняты, лег, облизывается
11 » 32 »	Заснул, спал 14 минут
11 » 46 »	Поставлен в лямки
11 » 45 » 12 » 05 »	Беспокоится, скулит, сна нет, общее состояние дремотное
12 » 05 » 12 » 25 »	Лямки сняты; лег, спал, все время не меняя положения
12 » 25 » 12 » 45 »	Поставлен в лямки—слабость в ногах, с трудом поднялся, шатается. Все время двигался, беспокоится, скулит, сна не было, в конце одышка
12 » 45 » 13 » 05 »	Лямки сняты; лег, спал 20 минут, не меняя положения

Повторение подобных опытов всегда давало аналогичный результат, т. е. отсутствие сна, когда животное находилось в лямках, и как только последние снимались, собака укладывалась в станке и спала 20—30 минут.

Особый интерес этого материала вытекает из того, что, во-первых, в нем мы видим элементы сна и наркоза как два различных, но могущих складываться, состояния, во-вторых, эти наблюдения показывают, что обстановка может как содействовать, так и препятствовать сну.

По первому вопросу нам уже давно известно, что наркоз состоит из элемента нормального сна и из элемента химического оглушения. Практически это нашло свое выражение в таких приемах, которые употребляют для ускорения наркоза у человека как числовой счет.

Последний является сам по себе снотворным агентом подобно многим другим однообразным раздражителям. При наркозе же этот вид раздражения приводит к сонному состоянию гораздо скорее, чем обычно, а дальше, раз сон наступил, химическая сторона действия является достаточной для того, чтобы препятствовать пробуждению. Если сон, как, например, у алкоголиков, не наступает, то для наркоза

необходимо бывает дать наркотика значительно больше, чем в обычном случае при развитии сонного состояния. Аналогичное явление наблюдается при наркозе у кошек и собак. Для поддержания сна, наступающего вначале наркоза, требуется поразительно малое количество наркотического вещества. Когда же животное возбуждено или просыпается во время операции, то для полного наркоза необходимо применение очень больших доз наркотического вещества, захватывающего иногда в своем действии такие участки центральной нервной системы, как продолговатый мозг.

В нашем случае снотворная и наркотическая фаза действия находятся в противоречии настолько, что сон не обнаруживается даже при весьма больших дозах снотворного вещества.

Другая сторона нашего материала обнаруживает следующее.

По данным павловской лаборатории известно, что на собаку, впервые поставленную в станок, предметы окружающей обстановки действуют, как правило, возбуждающе; собака беспокоится, пытается освободиться от привязи, разрушает установку. С повторением опытов это состояние исчезает, и наступает стадия угасания двигательной реакции и тормозное состояние. «Однообразная» обстановка, очевидно, влияет при этом как сумма индифферентных раздражений, последняя же — как угашенный ориентировочный рефлекс.

Угасание это происходит за счет создания в соответствующих участках коры тормозного состояния, которое, обладая способностью перехода на другие участки коры, может вызвать общее тормозное состояние, результатом чего является сон.

Таким образом, в этой стадии некоторые животные начинают проявлять сонливость, большая или меньшая степень которой будет находиться в зависимости от типа животного. Иногда торможение обстановки проявляется крайне быстро почти без видимой стадии возбуждения.

У некоторых собак мы имеем ту степень торможения, которая, угнетая только оборонительную реакцию, оставляет свободными все остальные участки центральной нервной системы, у других торможение двигательной системы переходит в каталептоидную скованность без стадии сонного расслабления.

В нашем случае у Лорда в начале работы с ним имелось состояние привыкания, переходящее в сонливость. Это состояние продолжалось около года и только затем стало сменяться возбуждением, противодействующим влиянию снотворных веществ.

То, что причина первой снотворной стадии зависит от раздражителя экспериментальной обстановки при ограничении движений животного, показано в работе Рожанского, в нашем же случае такое же раздражение превращается в возбуждение, и только устранение этого раздражителя — снятие лямок — дает возможность проявления сонного состояния.

Следовательно, наблюдения настоящей работы позволяют говорить о том, что индифферентная стадия в действительности представляет собой стадию возбуждения, иногда видимую по двигательному проявлению (наш случай), иногда не заметную, но способную мешать наступлению сна от действия достаточно сильного снотворного, — своеобразную сторожевую реакцию.

Последнее обстоятельство было проверено на 12 лабораторных собаках уравновешенного типа, находящихся в стадии «безразличия» к экспериментальной обстановке. Наблюдения велись с люминалом и эффект был схож с указанным выше, т. е. сна у животных вызвать не удалось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Павлов И., Рожанский Н., Красногорский Н., Труды Общества русских врачей, СПб, 1911.—2. Павлов И., Лекции о работе больших полушарий, стр. 218—247, 1927.—3. Рожанский Н., Материалы к физиологии сна животных, 1913.—4. Рожанский Н., К физиологии сна, Труды Общества русских врачей, 1912.—5. Рожанский Н., Сборник «Физиология сна», 1928.—6. Рожанский, О физиологии периодического сна, Акад. наук СССР, 1937 (в печати).

LE RAPPORT ENTRE LES FACTEURS NEUROGÈNES ET CHIMIQUES
DANS L'ACTION DES DROGUES SOMNIFÈRES

N. Lagoutina

Laboratoire de Physiologie (Chef:
Prof. N. A. Rojansky), Institut de Mé-
decine à Rostov s/D

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ЭЛЕКТРОГРАФ ДЛЯ АВТОМАТИЧЕСКОЙ И ГРАФИЧЕСКОЙ РЕГИСТРАЦИИ ВЕСА, ЧИСЛА КАПЕЛЬ, ОТТЕКАЮЩИХ ИЗ СОСУДОВ ИЗОЛИРОВАННЫХ ОРГАНОВ, И ВРЕМЕНИ

Б. А. Шацлло и студ. М. М. Паис

Из лаборатории патологической физиологии
(зав.—проф. Б. А. Шацлло) Одесского
медицинского института

Поступила в редакцию 19.II.1937 г.

Всякому работающему с изолированными органами известно, сколько приходится затрачивать непроизводительного времени на отсчитывание числа капель, за определенный период времени оттекающих по сосудам органа. При графической регистрации числа капель на кривых, записанных при помощи кимографа, требуется еще отметить время в секундах. А для последнего необходимо пользоваться дополнительно электрическими часами или хронографом Жаке. Кроме того, остается желательным особо определить вес органа до и после опыта, чтобы выяснить вопрос о возможном отеке тканей.

Давно уже чувствовалась потребность в таком универсальном приборе, который позволил бы автоматически и графически регистрировать указанные три показателя: время, число капель и вес. Однако в текущей литературе мы не нашли описания такого прибора и потому приступили к его конструкции, ставя перед собой требование, что он должен быть прост по устройству, сделан из советских материалов и отличаться точностью показаний. В этой статье мы даем описание прибора, изготовленного в экспериментальных мастерских Одесского медицинского института мастером Ф. И. Волковичем при нашем руководстве и по нашим чертежам.

Наш прибор был апробирован в действии комиссией профессоров Одесского медицинского института, назначенной дирекцией института 14.I.1938 г., в составе: профессора фармакологии С. В. Цыганова, профессора физиологии А. М. Мелик-Меграбова, профессора биохимии Л. Е. Розенфельда и профессора биологии С. А. Никитина. Комиссия осмотрела прибор в работе и пришла к следующим выводам:

1. Приборы для одновременной регистрации трех указанных моментов комиссии не известны и настоящая модель является оригинальной и предложенной впервые.

2. При испытании прибор работал удовлетворительно, отвечал предъявленным к нему требованиям учета времени, веса и числа капель, что регистрировалось на кимографе тремя пистчиками, каждый из которых может выключаться. Прибор работает от сети переменного тока.

3. Прибор указанной конструкции может иметь применение в области физиологии, патологии, фармакологии, биологии экспериментальной и т. д., где требуется автоматическая регистрация указанных моментов или графическая их запись. Прибор может быть использован как для научной работы, так и для демонстрации опытов при преподавании.

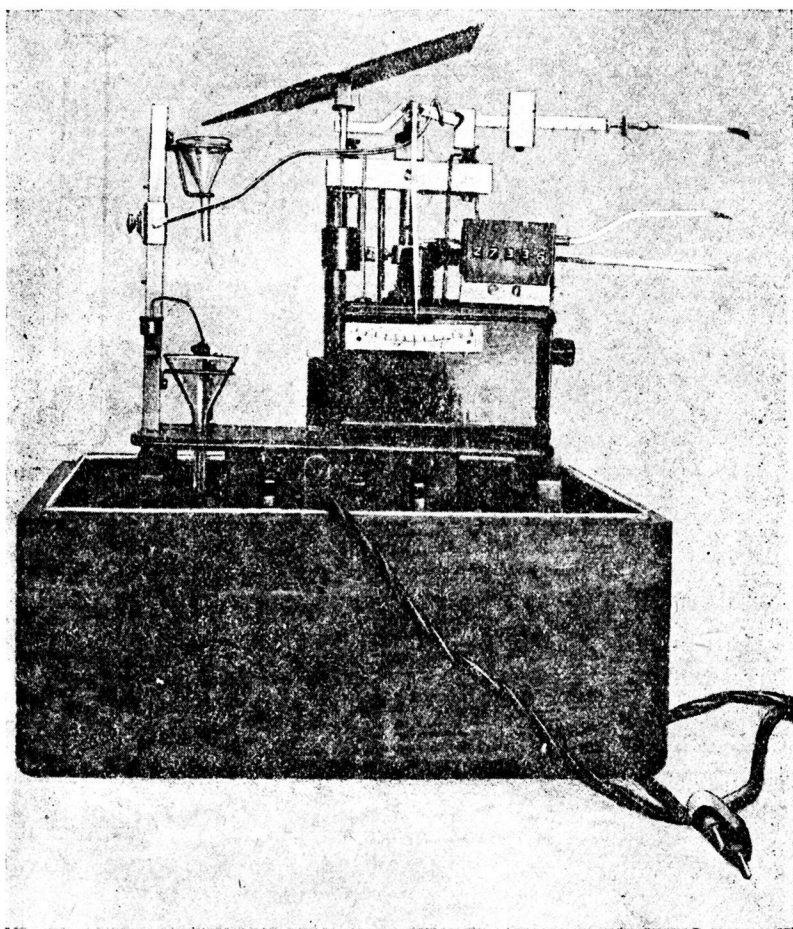
4. Прибор имеет сравнительно простую конструкцию, сделан из отечественных материалов, портативен и снабжен хорошим футляром, выдерживающим транспортировку.

5. Цена модели — около 500 руб. — является небольшой для такого комбинированного прибора.

Ознакомимся с устройством нашего прибора по частям:

1. Часть, регистрирующая время, состоит из маятника, контакта, катушки и стрелки. Маятник представляет собой стержень

длинной 15 см, $d=3$ мм. На нем укреплена металлическая площадка, фиксированная на центрах. Площадка находится в сфере действия катушки. При качании маятника с укрепленным на нем контактом включается и выключается ток, поступающий в катушку; будучи раз выведен из равновесия, маятник продолжает свои колебания с одинаковыми промежутками времени. Последние можно регулировать по жела-



Универсальный электрограф проф. Б. А. Шацилло и студ. М. М. Паис для автоматической и графической регистрации времени, веса и числа капель, вытекающих из изолированных органов или конечности. Верхний писчик—вес, средний — число капель, нижний — время

нию от 1 секунды до 1 минуты. Ток, проходящий по катушке (одинаковой по частоте), с одной стороны, притягивает, как уже говорилось, маятник с другой — стрелку, которая монтируется таким образом, что при притягивании одного ее конца к катушке другой конец описывает на кимографической ленте прямую линию, записывая время.

2. Часть для записи капель и их автоматического счета состоит из уравнивающегося рычага, чашечки со ртутью, катушки, рычажка, приспособления с зубчаткой и счетчика.

Рычаг имеет длинное и короткое плечо, уравнивается перемещающимися на коротком плече колесиками; длинное плечо заканчивается платиновой проволокой. На длинном плече рычага монтирована маленькая площадка, стоящая под углом в 45° . Рычаг регу-

лируется с таким расчетом, чтобы падающая на площадку капля в момент удара выводила рычаг из равновесия и заставляла его погружаться концом платиновой проволоки в чашечку со ртутью. При падении капли создаются условия для протекания тока (беспрерывная цепь). Ток протекает по катушке, стоящей вертикально, и в момент своего протекания притягивает к себе рычажок.

Рычажок посредине снабжен приспособлением, которое имеет сцепление с зубчаткой; во время притяжения рычажка притягивается зубчатка на зуб. Зубчатка соединена со счетчиком. Таким образом, рычажок, передвигая зубчатку, передвигает и счетчик на одну цифру. На конце этого рычажка укреплен писчик, записывающий время на ленте кимографа.

Резюмируя описание этой части, нужно сказать, что при протекании капли мы имеем одновременно графическую запись на бумаге этой падающей капли и наглядный отсчет ее на счетчике.

3. Часть для записи веса. Эта система состоит из рычага, расположенного горизонтально, эбонитовой площадки пятиугольной формы с острой вершиной, уравнивающего груза, регистрирующего рычажка и рычажка, отсчитывающего вес на циферблате. Рычаг, расположенный горизонтально, имеет призматическое вдавление и сидит на призме. Над ним смонтирована эбонитовая пятиугольная площадка. Вес площадки и других частей уравнивается грузом, подвешенным на другом плече рычага.

Если положить на площадку предмет определенного веса, мы выведем рычаг из равновесия. Для того чтобы его уравновесить на длинном плече, имеется передвигающийся грузик, причем это плечо разграфлено так, что при передвижении грузика с целью уравновесить предмет, лежащий на площадке, мы, установив равновесие, поставив груз на определенном месте, отмечаем вес данного предмета. Этим самым уже при уравнивании весов до опыта мы автоматически регистрируем вес предмета. Длинное плечо заканчивается, как и предыдущее, двумя стрелками в одной с ними плоскости и по мере нарастания или падения веса пишет на ленте кривую; другими словами, мы получаем графическое изображение веса. К этому горизонтальному рычагу прикрепляется вертикально расположенная стрелка, передвигающаяся по шкале, на которой в центре стоит нуль, а в обе стороны от нуля разграфлены деления по 50 мг каждое, общей сложностью 2 г в одну и 2 г в другую сторону. По мере изменения веса эта стрелка показывает искомую величину.

Общая схема аппарата в действии

Кладем на пятиугольную площадку препарат конечности лягушки по Тренделенбургу или другой орган, уравниваем его вес, пропускаем питательную жидкость, затем включаем выключатели для регистрации времени и числа капель, отклоняем маятник.

Спустя некоторое время, с площадки начинают стекать капли; производится графическая запись их счета, а также автоматический отсчет на счетчике. Аппарат работает от сети переменного тока 120 V. В аппарате имеется трансформатор — важнейшая часть прибора.

Для транспорта аппарат снабжен прочным футляром из белого дуба со специальными прочными затворами.

Заканчивая на этом описание нашего аппарата, просим читателей прислать свои замечания по адресу: Одесса, Пролетарский бульвар, № 12-56. Проф. Б. А. Шаццлло.

Аппарат изготавливается по заказу в экспериментальной мастерской Одесского мединститута.

СОДЕРЖАНИЕ

А. А. Новикова (Ленинград), К вопросу о физиологическом механизме условного рефлекса на отношение	831
Я. М. Прессман (Ленинград), Условные оборонительно-двигательные рефлексы у собаки с двусторонне разобщенными локализационными зонами	844
И. Пригонников (Ленинград), Протокол макроскопического исследования мозга собаки Кусачки (к работе Я. М. Прессман)	855
А. О. Долин и В. П. Благовещенская (Ленинград), Исследование угасательного торможения и его последствия по методике двух лабиринтов	859
С. М. Дионесов (Ленинград), О синергетическом влиянии адреналина и питуитрина на секрецию желудочного сока	871
А. А. Маркосян (Москва), Фармакологический анализ физиологически активных веществ, образующихся при раздражении головного мозга	880
А. И. Науменко, А. И. Раппопорт и Б. И. Стожаров (Ленинград), Соотношение между ритмом раздражения и величиной секреции околоушной слюнной железы	888
М. А. Меньщикова (Пермь), Влияние волевого мышечного напряжения на платизмограмму	896
В. С. Раевский (Москва), Терморегуляция у человека при тяжелой физической работе в условиях высокой температуры и солнечной радиации	901
Н. С. Савченко и А. П. Уринсон (Ленинград), Распределение молочной кислоты в различных органах морских свинок после мышечной работы	907
Е. А. Владимирова (Ленинград), К вопросу об образовании аммиака в мозгу	915
В. Елин (Одесса), О содержании гликогена в органах и в крови нормальных, сенсibilизированных и погибших от анафилактического шока морских свинок	921
С. Г. Генес и Э. Л. Липкинд (Харьков), О взаимоотношении уровня сахара и холестерина крови при нарушениях функции щитовидной железы	927
А. С. Коניкова и Р. А. Локшина (Сухуми), Изменение содержания глутатина в опухолях в зависимости от их роста	934
М. Н. Ямпольская (Москва), Распределение аминного и полипептидного азота между эритроцитами и плазмой в крови раковых больных	942
С. А. Мирзоян (Москва), К вопросу о сравнительной фармакологии строфантина	950
Д. Л. Рубинштейн и В. В. Львова (Москва), Роль односторонней проницаемости в кишечном всасывании	957
С. Н. Асратян и А. И. Кузнецов (Ленинград), Действие наркотических веществ на синусокаротидную зону	964
С. Н. Асратян (Ленинград), О влиянии атропина и физостигмина на чувствительность каротидных синусов к углекислоте и цианистому калию	982
Н. Г. Поляков-Станевич (Ленинград), О локализации действия ацетилхолина в каротидном синусе	986
П. В. Симakov (Горький), Метод определения цинка в биологических материалах	992
И. С. Александров (Ленинград), Изменения слюноотделения при хроническом отравлении свинцом	996
Н. Лагутина (Ростов-на-Дону), Соотношение нервного и химического факторов в действии сновидных	1005
Б. А. Шапило и М. М. Паис (Одесса), Универсальный электрограф для автоматической и графической регистрации веса, числа капель, оттекающих из сосудов изолированных органов, и времени	1010

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

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

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

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ И ПОДПИСЧИКОВ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО
ЖУРНАЛА СССР им. И. М. СЕЧЕНОВА

С 1937 г. издание журнала переведено из Ленинграда в Москву. Одновременно несколько изменяется и характер журнала. Кроме экспериментальных работ по физиологии, биохимии и фармакологии, журнал будет помещать также проблемные и обзорные статьи, дающие критический анализ современного состояния важнейших проблем физиологии, биохимии и фармакологии и отражающие итоги работы соответствующих советских лабораторий. Кроме того, в журнале вводятся отделы критико-библиографический и научной хроники. Задачей последнего отдела является отражение в первую очередь деятельности различных филиалов и отделений Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов, а также различных конференций, совещаний, созываемых Академией наук, Всесоюзным институтом экспериментальной медицины, НКЗдравом СССР и другими учреждениями. В связи с вышеизложенным редакция просит направлять журналу соответствующие материалы.

В отношении посылаемых в редакцию экспериментальных работ редакция просит авторов строго придерживаться следующих правил:

1. Рукописи должны быть четко отпечатаны на машинке на одной стороне листа. Размер рукописи не должен превышать $\frac{3}{4}$ листа (30 000 печ. знаков). Рукописи большего размера могут присылаться только после предварительного согласования с редакцией.

2. Если в статье имеются рисунки, диаграммы, фотографии и т. п., то должна быть приложена опись рисунков, а подписи к ним должны быть отпечатаны на отдельном листе в 2 экземплярах.

Ввиду того, что большое количество рисунков крайне задерживает печатание журнала, редакция просит по возможности ограничивать их число и, как правило, не давать больше 4—5 рисунков на статью.

3. К каждой рукописи должно быть приложено резюме (не более 3 000 знаков) для перевода на один из иностранных языков (или готовый реферат на иностранном языке).

4. На рукописи должна быть указана лаборатория, где данная работа выполнялась, а также надпись руководителя учреждения или лаборатории о его согласии на печатание статьи.

5. В журнале печатаются только статьи, еще нигде не опубликованные. Печатаемые в журнале статьи не могут быть одновременно помещаемы в другие советские и иностранные журналы.

6. Фамилии иностранных авторов в рукописях должны быть даны в оригинальной транскрипции и вписаны совершенно разборчиво (на машинке или от руки печатными буквами).

7. Литературный указатель помещается обязательно в конце статьи, причем после названия журнала указываются том, страница, год (например, Физиологический журнал СССР, 19, 203, 1935); при указании названий журналов следует придерживаться их международной транскрипции.

8. В случае несоблюдения указанных правил рукописи будут возвращаться обратно.

9. Редакция оставляет за собой право сокращать статьи в случае надобности.

10. Редакция просит авторов в конце статей указывать свой адрес, имя и отчество.

11. Рукописи следует направлять по адресу: Москва, Всехсвятское, Балтийский поселок, 13, Всесоюзный институт экспериментальной медицины, проф. С. Я. Капланскому для редакции Физиологического журнала СССР.

Рукописи по Ленинграду можно направлять по адресу: почт. отд. Колтуши (Ленингр. обл.), Биостанция им. акад. И. П. Павлова, доц. С. М. Дionesову.

Редакция

МЕДГИЗ НАРКОМЗДРАВА СССР

просит лиц, подписавшихся на медицинские журналы в 1938 г. только на 1-е полугодие, срочно возобновить подписку на 2-е полугодие.

Деньги направлять непосредственно Издательству—Москва, Орликов пер., 3.