

РД-11 52

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 XXV

ВЫП. 6

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 XXV. ВЫП. 6



Inv. 240

НАРОДНЫЙ КОМИССАРИАТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МОСКВА — 1938

Настоящий выпуск «Физиологического журнала СССР» в связи с исполнившимся 25-летием научной и педагогической деятельности

ПРОФЕССОРА
КОНСТАНТИНА МИХАЙЛОВИЧА БЫКОВА
*составлен из работ, выполненных в
руководимых им лабораториях*



ПРОФЕССОР
КОНСТАНТИН МИХАЙЛОВИЧ
БЫКОВ

О НЕРВНО-ГУМОРАЛЬНЫХ СООТНОШЕНИЯХ¹

А. А. Ухтомский

Когда мне приходится сегодня выступать с докладом в день юбилея глубокоуважаемого К. М. Быкова, я невольно задумываюсь над теми теоретическими концепциями, которые в свое время вошли в работу нашего юбиляра и составили главное ядро его исканий; хочется воспользоваться случаем, чтобы говорить в особенности о той основной и главенствующей теоретической концепции, которая в последние годы занимает мысль Константина Михайловича. Это — проблема о нервно-гуморальных соотношениях, нервно-гуморальных связях и зависимостях.

Нервно-гуморальные зависимости — проблема и концепция, сразу же предполагающая увязку двух разных точек зрения, двух различных теоретических подходов и исторически двух различных путей экспериментального анализа: с одной стороны, нервные зависимости, с другой стороны, гуморальные связи.

Когда мы говорим о различных теоретических концепциях, из которых каждая успела в истории науки выработать определенный путь экспериментального искания и добыть свои особые области фактов, то каждая из таких сложившихся концепций оказывается приобретшей свой особый стиль восприятия и понимания вещей. Мы имеем перед собой различные стили экспериментальной работы, теоретического увязывания фактов, а затем и их интерпретации. Каждый из них представляет собой прежде всего особый способ абстрагирования для того, чтобы вложить наблюдения в определенную теоретическую концепцию. Когда эти абстракции приобретают с годами достаточное единство, вместе с тем достаточную законченность и логическое изящество, мы и приобретаем право говорить о том, что данная теоретическая концепция или теоретический подход имеют свой стиль, свою особую «манеру красоты». С этой стороны мы можем говорить, что «манера красоты», стиль могут быть достаточно различными у соседних концепций даже и тогда, когда они очень близко подходят по своему материалу и предмету.

Так, в науке об организме морфологические теории и концепции явственно отличаются по общему своему характеру от физиологических теорий и концепций. Мы в университете очень отчетливо чувствуем до сих пор разницу в подходе, в восприятии, в логическом сцеплении фактов нашими товарищами зоологами по сравнению с тем, как физиологи по традиции привыкли подходить к своим фактам, подчас совершенно совпадающим, впрочем, с теми, которыми занимается по-своему зоологическая мысль.

Вспомните, с одной стороны, своеобразие стиля генетико-морфологической теории исторического трансформизма и метаморфизма, а с другой стороны, по преимуществу физико-математический стиль теории сохранения и превращения энергии по Мейеру и Гельмголь-

¹ Доклад на расширенной конференции отдела общей физиологии Ленинградского филиала ВИЭМ 24.XII.1937 г., посвященной 25-летию научной деятельности проф. К. М. Быкова.

цу. В одном и том же нервном процессе эволюционный трансформист будет улавливать перспективы и факты, которые остаются за границами внимания Гельмгольца и Германа, которые мыслят вне истории.

Приведу еще и другой пример, в данном случае касающийся нас еще ближе. Вспомним, с одной стороны, химио-гуморальные теории старых биологов и врачей, начиная с классической древности, с гиппократиков; с другой стороны, типичные теории XIX столетия касательно механизмов нервной сигнализации. Гуморальная теория древних занята с самого начала проблемой соотношения между единым и множественным: каким образом, какой «изономией» множественное и многообразное в организме превращается в единое, увязанное в себе и координированное единство действия. С самого начала мысль гениальных классиков шла по руслу гуморальной физиологии, и много раз потом в истории медицины опять и опять поднимались и расцветали гуморальные построения, в которых кровь, желчь, флегма, различные жидкости тела должны были служить факторами, через посредство которых сообщаются органы между собой, а множественное в организме настраивается на то или иное определенное единство действия.

Мы видим попытки законченной физиологической теории на чисто гуморальных основаниях: роль причин, увязывающих отдельные механизмы тела между собой, приписывалась жидким субстратам и субстанциям, которые сами по себе представлялись достаточно разнообразными. А рядом с этим еще в классической древности начинается и другой поток мысли, другая попытка теоретического постижения координации, которую можно было бы противопоставить предыдущей концепции как нервно-эксцитарную схему.

Первые начатки и здесь относятся к классической древности, к гиппократикам, к Алкмаэону Кротонскому, к Платону, к Аристотелю. В высшей степени своеобразный стиль этого рода теоретической концепции вырабатывался медленно, по мере развития физики и химии и, в конце концов, является достоянием новой науки.

Какие наиболее крупные имена вспоминаются нам здесь в связи с этими эксцитарно-нервными схемами? Здесь нам, повидимому, придется сразу же перенестись в новую историю. Если речь идет о своеобразном стиле теории в этой области, то нам придется вспоминать Гельмгольца, Германа, Бернштейна и всю эту плеяду великих физиков-физиологов XIX столетия, которые повели дело по преимуществу в сторону физической и физико-химической концепции нервного процесса. Это направление вполне понятно в исторической перспективе, потому что середина XIX столетия — это зачатки, а затем расцвет точной электрофизиологии, которая и дает нам все более и более уточненное представление о нервной активности по преимуществу как активности электрической. В терминах учения об электричестве начали детально анализироваться факты нервной деятельности, и мы видим в высшей степени характерный, своеобразный и небывалый стиль физиологических и биофизических концепций, когда под руками Гельмгольца, потом Германа и далее до наших дней, вплоть до Хилла и ван дер Поля, дело стало доходить до построения дифференциальных и нелинейных уравнений нервного проведения. Можно всему найти прецеденты в давнем прошлом, но этот новый методический подход к физиологическим проблемам, который мы видим у Германа, Нернста, Лапики и последующих ученых, представляет собой в высшей степени своеобразный подход, в высшей степени новый стиль.

Когда я перехожу теперь к теоретическим установкам нашего дорогого юбиляра Константина Михайловича Быкова с точки зрения этого многоразличия в замысле, в художественном стиле теоретических концепций для понимания биологических фактов, я задаюсь вопросом: под каким же знаменем и стилем из упомянутых выше развивается работа мысли юбиляра. Прежде чем ответить на этот вопрос, я вспоминаю научный путь, пройденный Быковым.

Научный путь его лежит в первую очередь через казанскую физиологическую школу. Здесь нам вспоминаются покойные профессора — Миславский, Догель, Полумордвинов, Самойлов. Вот те, с которыми приходилось на первом этапе своего научного пути соприкасаться Константину Михайловичу.

Что характерно для этих казанских ученых? Думается мне, мы согласимся с тем, что характерна для них одинаковая степень заинтересованности и в морфологическом, и в физиологическом направлении, причем, уходя в морфологические задачи в поисках морфолого-теоретических обобщений, они не делались гистологами и зоологами, не уходили от физиологии, не перестраивали исходного пути своих исканий. Они продолжали оставаться физиологами, но они не отрывались вместе с тем от гистологических изысканий и от общебиологических трансформистских концепций.

В этом смысле можно сказать, что уже первая школа, которая воспитала нам Константина Михайловича, была школой морфолого-физиологического синтеза.

Затем следующая школа, в которую жизнь пересадила Константин Михайловича, — славная школа Ивана Петровича Павлова.

Позвольте в очень краткой характеристике описать основные черты этой школы. Перед нами мощная школа клинического, биохимического и нервно-физиологического эксперимента, стремящаяся синтезировать в себе эти различные направления исследования.

Широко поставленный хирургический эксперимент, тесно увязывающий физиологическую лабораторию с клиникой, как это повелось еще на территории клиники Виллье, где Иван Петрович начал свои первые поиски: синтетическое применение к изучению пищеварительной секреции методов биохимии и нервной физиологии; настойчивое стремление дать себе отчет в том, как вливаются в химико-секреторный процесс рефлекторно-нервные влияния; настойчивое стремление найти специально-нервные моменты в процессе даже вопреки гуморальным концепциям, когда эти последние только что начинали возобновляться в британской науке. Мы видим, что павловская школа характеризуется очень значительной многогранностью, неоднородностью своих исканий. Все время продолжается теснейшая увязка с клиникой, с экспериментальной хирургией, очень далеко исследования уходят в химическую физиологию, а вместе с тем мысль ни на минуту не отводится от нервных аппаратов.

Нервная проблема ставится на первую очередь, в особенности в последние годы работы нашего великого физиолога.

Здесь, в области условных рефлексов, работа опять многогранна по методам и по разнообразию стилей в подходе к предмету.

Наконец, здесь, в Ленинграде, на пути К. М. Быкова — школа Н. Е. Введенского, с которой в последние годы очень сроднился своей мыслью наш юбиляр.

Как охарактеризовать основные черты школы Н. Е. Введенского?

Я не буду говорить о всем известном законе оптимума и пессимума частоты и силы раздражений, о законе физиологической лабильности возбудимых систем. Применительно к вопросам, которые

нас сейчас занимают, в особенности надо оттенить следующие черты. Может быть, особенно рискованная и характерная мысль Введенского — это допущение стационарного возбуждения как результат стационарного местного воздействия химическим или физическим агентом на физиологический субстрат. Перед нами последовательное и углубленное развитие германовского представления о раздражении и возбуждении как альтерации, которая по времени и по месту может весьма сильно варьировать, начиная с почти неподвижного, затяжного, местного состояния и кончая нормальной волной возбуждения очень быстрого, мгновенного протекания. Вот замечательное и глубоко оригинальное обобщение, исполненное глубины и отваги мысли и поучающее тому, как состояние возбуждения, в смысле классической электрофизиологии, обогащается новым содержанием при попытке проследить его развитие в исторической перспективе микро- и макроинтервалов времени.

Мы можем, пожалуй, сказать, что те школы, через которые проходила жизнь Константина Михайловича, давали примеры разносторонне синтетического применения разнообразных методов для понимания одного и того же физиологического вопроса с разных сторон.

Мне вспоминается характерное выступление Константина Михайловича Быкова на февральской сессии биогруппы Академии наук в Москве в текущем году. Из выступления этого для меня было ясно, что, оставаясь органическим последователем школы И. П. Павлова, Константин Михайлович успел войти в принципиальную идеологию Н. Е. Введенского с высокой объективностью: он изложил концепции нашей школы о нервном процессе с такой проникновенностью, которую не всегда мы можем слышать от учеников Н. Е. Введенского. Ибо концепция физиологического интервала, признание за временем значения самостоятельного фактора в сформировании физиологического эффекта, влияние фактора лабильности — все это не всегда и нелегко дается и ученикам Введенского. Для Константина Михайловича дело было облегчено фактами, вскрывшимися в методике условных рефлексов. Счастливый синтез казанских заветов с заветами И. П. Павлова и далее с заветами Н. Е. Введенского — вот что дает себя чувствовать в рабочей установке Константина Михайловича Быкова в прошлом и в настоящем.

В прямой связи с прошлым и, так сказать, венчая его, возникали и последующие искания в сторону гуморальной физиологии и в сторону учения о медиаторах. В области новых перспектив экспериментальной физиологии Константин Михайлович успел проявить себя не только своими собственными исканиями, но и исканиями тех, которых надо считать его последователями и учениками. Так, например, Кибяков пользуется сейчас широким признанием в европейской науке, являясь в области учения о медиаторах продолжателем и учеником К. М. Быкова.

Что надо сказать относительно популярного представления о нервно-гуморальной увязке, о нервно-гуморальных соотношениях? Я говорил, что дело тут идет о синтезировании двух разнородных физиологических концепций. Можно было бы говорить здесь об известном эклектизме между чисто нервным, эксцитаторным подходом к делу, с одной стороны, и гуморальным подходом — с другой.

Мне хочется воспользоваться сегодняшним докладом, чтобы подчеркнуть, что тот здоровый путь, который взят, повидимому, здесь и которым надо следовать дальше, довольно сложен и требователен. Путь этот должен быть во всяком случае не эклектическим соединением между двумя способами исканий и двумя пониманиями яв-

лений. Из того, что я говорил в начале изложения, ясно, что перед нами здесь два различных способа абстракции то в сторону учитывания только физических нервных связей, то в сторону учитывания только химико-гуморальных увязок. Каждое из этих направлений является особым способом отбирания фактов из живой действительности. Отсюда различные формы дальнейшего теоретического синтеза в двух направлениях. Однако рано или поздно научная мысль должна вспомнить о том, что объект-то для исследования и истолкования остается все одним и тем же. И научная мысль должна перейти к вскрытию того реального и конкретного единства субстрата, которое дано в природе вещей еще прежде, чем мы начинали строить в отдельности абстрактные схемы эксцитарно-нервного процесса, с одной стороны, и гуморально-метаболического — с другой стороны. Вместо настаивания на абстракциях «эксцитарного» и «гуморального», предстоит задаться вопросом и исследовать заново, как то и другое фактически связано в действительности.

Несколько слов надо сказать о ложных путях на предстоящих здесь дорогах. Ложным путем надо здесь считать одинаково и категорическое противопоставление, доходящее почти до «враждебности», между нервно-эксцитарной и гуморально-метаболической концепциями, равно как и другую крайность: их отождествление. На XV Международном конгрессе мы слышали замечательное выступление бостонского физиолога Кеннона, который говорил в одном месте, что с момента выступления учения о метаболических медиаторах возбуждения и торможения нет более нужды вспоминать о концепциях торможения, как интерференции волн возбуждения или как результате дренажа возбуждений в другие пути, или как следствии столкновения и конфликта процессов возбуждения в проводящих системах нервного субстрата. Как будто все те теоретические концепции, которые народились исторически в области классической физиологии и исходили прежде всего из представления о нервном импульсе как электрической волне возбуждения точно определенной размерности, по представлению Кеннона, попросту отжили свой век, потому что теперь все гораздо проще разъясняется тем, что, с одной стороны, для торможения существуют специальные гуморальные факторы, которые, проносясь через жидкости тела и попав в некоторые органы, играют роль достаточной причины для того, чтобы здесь получился процесс торможения, а с другой стороны, и в других условиях, есть химические реагенты, которые, попав гуморально в определенные места субстрата, будут вызывать в них возбуждение.

Здесь мы видим попытку заменить классическую нервную физиологию гуморальной концепцией и нервную концепцию разрешить в гуморальные схемы.

Совсем недавно мне пришлось встретиться и разговаривать с одним очень деятельным физиологом иностранного воспитания. В разговоре с ним я указал на то, что и среди гуморалистов ведь есть до настоящего времени люди, продолжающие оценивать специальное физиологическое значение интервала электрического разряда, формы толчка тока действия, кардинального времени и, наконец, ритмов волн возбуждения. В пример я привел Бакка, который так разносторонне подходил к делу еще в эпоху XV Конгресса и который, как нам известно, является по крайней мере столь же учеником Лапика, сколько и учеником Кеннона. Как будто бы перед нами — хороший пример здорового, трезвого и разностороннего конкретного подхода к явлениям. На это мне пришлось услышать очень характерную реплику: «Нет, Бакк теперь враждебно относится к Лапику,

потому что гуморальная теория, очевидно, в настоящее время заменила все, что ему нужно теоретически».

Я привожу эту реплику только как доказательство того, что я не напрасно говорю об опасностях, подстерегающих физиологическую мысль в нервно-гуморальных исканиях.

Откуда, — спрашиваю я себя, — эта столь оживленная тенденция освободиться от собственно нервных зависимостей, от классической нервной физиологии, от традиций Гельмгольца, Германа и Бернштейна для того, чтобы заменить их этими схемами чисто химических, гуморальных влияний на органы? Ответ нетруден: классическая нервная физиология с высокой специализацией ее теорий, с ее физико-математическим аппаратом, со все более намечающейся возможностью выразить основные закономерности в уравнениях, — все это предполагает для себя охотника, а для большинства составляет бремена тяжкие и неудобноносимые, которые приятно заменить чем-нибудь портативным и простым!

Если бы в самом деле открывалась возможность обойтись без классической электрофизиологии нервного процесса со всеми тонкостями гальванометрии и осциллографии, с последующими вычислительными операциями, не проще ли в самом деле воспользоваться случаем объяснить специальным тормозящим реагентом торможение и специальным возбуждающим реагентом возбуждение?

Вот почему с такой готовностью бросаются многие и многие физиологи в объятия гуморальных концепций в замену прежних нервных теорий.

Но есть и другая крайность, ведущая тоже на ложные пути. Другая крайность: сказать, что нервное и гуморальное — это по существу одно и то же. Дело не в противопоставлении и взаимоисключении двух физиологических систем, которые исключают одна другую за ненадобностью. Дело в том, что они одно и то же. Сам нервный импульс в нервном проводнике в самый решающий момент своего действия, когда он прибегит к эффектору, достигает своего действия не иначе, как через мгновенный, чрезвычайно краткий момент микроинкреции, когда появляется маленькая доза химического реагента, вызывающего состояние или торможения, если это — тормозящая жидкость, или возбуждения, если это — жидкость, возбуждающая для эффектора.

Нас, электрофизиологов, при этом утешают тем, что нужда в нас собственно не миновала, наши закономерности могут интересовать; но, в конце концов, не нашими закономерностями определяется качество конечного эффекта, а теми гуморальными выходами, которые нерв подносит к своему эффектору. Если гуморальному выходу на роду написано тормозить, то нерв наш и будет тормозить своего эффектора.

В высшей степени замечательно, что Шеррингтон, который в прежнее время, и еще так недавно, охотно допускал химически противоположные влияния афферентных нервов на синапсы для объяснения антагонистических рефлекторных влияний, теперь обнаружил своего рода испуг перед последовательными выводами тех нейрогуморалистов, с точки зрения которых электрический нервный импульс с его тонкими характеристиками конфигурации во времени не играет никакой самостоятельной роли в определении качества конечного эффекта, тогда как определяющее значение для содержания получающегося эффекта принадлежит качеству гумора, который выделяется в последний момент в концевом аппарате у синапса. Замечательно, что именно Шеррингтон воспротивился и запротестовал в последний

момент, когда гуморальная концепция решающих событий на синапсе стала почти общепринятой. Правду говорят, что теории имеют свой фатум. Теоретическая концепция, доведенная до последних логических выводов, диалектически вызывает на сцену свою противоположность.

В самом деле, не диалектика ли это, что в тот момент, когда гуморальная схема подвела Шеррингтона к тому, что он искал, в этот момент ему открылось и главное возражение.

Конечно, Шеррингтон — человек исключительного по широте кругозора в нашей науке. Он смотрит с горы. И ему раньше, чем прочим, видны опасности и препятствия, предстоящие путникам на отдельных дорогах.

Обе крайние нейро-гуморальные концепции, популярные в наши дни, требуют осторожности. И та, которая предполагает, что с выступлением на сцену гуморальных факторов все нервно-эксцилаторные факторы связи выходят из употребления за ненужностью, и та, которая объявляет, что нервное и гуморальное на самом деле одно и то же. Обе эти крайние концепции и ложны прежде всего потому, что каждая из них представляет собой абстракцию, которая явно выходит за пределы своей компетенции, когда намеревается вобрать в себя все поле координации и объявить под своим флагом принципиальное единство всех координационных зависимостей, повторяя при этом старую, классическую, изъезженную ошибку: «*pars pro toto*» (часть вместо целого).

Как же связаны между собой фактически и на самом деле эти две стороны координационных явлений: нервная и гуморальная? Не кто иной, как наша советская, русская физиология дала нам в прошлом превосходные наметки, подготовляющие нас к здоровому дальнейшему пути.

Я вспоминаю здесь одного из учителей К. М. Быкова, покойного А. Ф. Самойлова. У него есть замечательная, подлежащая углубленному развитию перспектива относительно того, что древнейшая в филогенезе гуморально-метаболическая сигнализация с отдельных органов по принципу «всем, всем, всем» постепенно замещается сигнализацией по принципу «письмо с адресатом», причем на сцену выступает уже морфологически обеспеченная увязка между органами. Со своей стороны я хотел бы развить эту схему, подчеркнув, что со вступлением в дело постоянных морфологических связей существенно изменяются скорости координационной связи между органами, в особенности по мере того, как с установкой постоянной морфологической увязки связь по типу «письма с адресатом» превращается в связь по типу символической телеграфной сигнализации. Сигнализация условными значками прекрасна быстротой эффекта, но она возможна и понятна органу-эффектору лишь тогда, когда идет по следу заранее подготовленной связи типа «письма с адресатом». Нужно, чтобы первоначальная связь через метаболиты, отправляемые через посредство жидких сред организма на пробу, не найдется ли адресат, которому данный метаболит оказался интересным, заменилась постоянным и ускоренным сообщением именно с этим адресатом; а в следующий момент химически определенная сигнализация типа «письма адресату» замещается еще более ускоренной символической сигнализацией электрическими разрядами переменных ритмов и переменных ритмических ансамблей, которые, впрочем, достигают требуемого эффекта лишь тогда, когда идут по заранее подготовленному следу от филогенетически более старой, но зато химически более безусловной гуморальной повестки.

Нервная связь начинается с момента, когда станция отправления протягивает к станции назначения спрямленный путь, который в месте контакта с последним адресатом развивает эффект через посредство химического инкрета аналогично тому, что первоначально достигалось по мере достижения инкрета через жидкие среды из области ближайшего окружения станции отправления в область ближайшего окружения станции назначения.

Когда имеется сообщение через посредство более или менее определенных путей определенному адресату, дело идет о возможности значительно более определенного и точного чередования сообщений.

Дальнейший третий тип связи — когда дело идет уже не только о передаче определенного инкреторного письма определенному адресату, а когда дело идет о телеграфировании чисто символическими знаками и ритмами со станции отправления к станции назначения на основании предыдущего химического осведомления. На вопрос, каковы соотношения между этими последними ускоренными телефоническими сигнализациями и предыдущими химическими сообщениями со станции отправления на станцию назначения, можно было бы сказать, что если мы имеем дело с передачей адресату письма с совершенно определенным содержанием и эффектом во втором случае, то в первом случае дело идет о символическом сигнализировании по типу Морзе, возможном лишь на подготовленной почве и после того, как предыдущее письмо достаточно притовило адресата к тому, что ожидается от него на станции отправления.

Эта символическая импульсация электрическими разрядами является последней редакцией аппарата связи, которая приходит после и сверх гуморальных увязок.

Позвольте мне напомнить здесь факт из новой области — нервной биофизики.

Знаменитая лаборатория Хилла за последние годы все более и более дает нам различить во времени, с одной стороны, собственно электрический импульс, который мы будем условно называть по-старому током действия или по-новому «спайком», и, с другой стороны, период тепловых выходов, которые сопровождают «спайки» и следуют за ними в гомогенном нервном проводнике высшего типа, например, в двигательном нерве позвоночного.

В высшей степени замечательное и во многом неожиданное соотношение, которое может быть увязано без труда с той концепцией, которую я только что изложил вам.

Тепловой выход и химический метаболизм, который его производит, укладываются в особенности не на те моменты во времени, когда развивается электрический нервный импульс. Они укладываются на более продолжительные интервалы времени, измеренные в секундах и наступающие после электрического «спайка» и вслед за ним. Если электрический «спайк» измеряется во времени в сигналах, то этот тепловой метаболический хвост измеряется в секундах, а иногда и в минутах.

Замечательно, что свыше 93% всего теплообразования ложится именно на этот протяженный хвост, тогда как ничтожная часть теплообразования остается на момент электрического «спайка». Это приводит Хилла к мысли, что в собственно эксцитаторном моменте электрического нервного импульса мы имеем физико-химический и более физический, чем химический, акт деполаризационного типа на архитектурах нерва, в то время как метаболическая сторона дела оказывается отставленной во времени на последующие моменты.

Поднимается вопрос о том, каковы фактически физиологические увязки между той и другой сторонами нервного возбуждения. Легко представить себе, что в тетанусе длительный тепловой хвост за отдельными импульсами должен принять на себя целые ряды последующих «спайков» вслед за теми, которые оказались производителями этого хвоста в начале тетанического возбуждения. Тетанический ряд импульсов типическим образом претерпевает сдвиг к более оптимальным условиям своего развития. После того как в первые моменты мы видим некоторое затруднение нервных возбуждений, в особенности некоторое затруднение воспроизведения определенных ритмов, в следующие моменты тетанического действия начинает выступать явление, которое хочется характеризовать как усвоение ритма, втягивание субстрата в ритм раздражителя.

По всем данным, именно на метаболический хвост приходится тот период, в течение которого происходит подъем рабочей лабильности субстрата под влиянием предыдущих импульсов. Субстрат входит во вкус работы по мере работы; метаболиты рабочего состояния поднимают работоспособность субстрата, а в нерве они производятся во время именно «метаболического хвоста» вслед за импульсом возбуждения.

Если мы вспомним, что есть право считать нервный проводник высшего животного механизмом высоко неустойчивым, и если мы сопоставим с этим то обстоятельство, что уже отдельный момент деятельности этого проводника, отдельный «спайк» сопровождается относительно очень высоким следовым теплообразованием, и если мы допустим, что это теплообразование характеризует нам реставрационные потребности нерва на ходу его работы, то мы впадем в противоречие, совершенно очевидное и мало преодолимое. Неустойчивый, однако, и трудно восстанавливаемый прибор. Неустойчивый, почти физический и вместе с тем столь нуждающийся в химической реставрации, энергетически столь дорогой. Свыше 90% всех трат требуется будто бы на одну реставрацию после мгновения работы. Совершенно естественно приходит догадка о том, что это теплообразование говорит не о реставрационном периоде. Не может быть у неустойчивого прибора, каким известен нам двигательный нерв, столь тяжелый реставрационный период, требующий для себя секунд и минут метаболического возобновления того, что истрачено за полторы-две сигмы электрического действия. Не может быть, чтобы теплообразование нерва отвечало процессам его реставрации.

Если это не реставрация и если вместе с тем это, несомненно, метаболический процесс, связанный с весьма большими расходами, потому что теплообразование относительно велико, то, надо заключить, перед нами процесс, имеющий самостоятельное физиологическое значение, вероятно, крупное и более крупное, чем предполагалось до сих пор. Это — производитель метаболитов специального физиологического назначения. Мы только что говорили о том, что рабочий прибор по мере вступления в работу входит во вкус работы; во время работы лабильность прибора под влиянием последовательных импульсов возрастает. Работа возрастает при более выгодной для себя установке. Лабильность прибора растет, если по мере работы вливаются в работу новые факторы, помогающие работе: метаболиты рабочего состояния.

Здесь мы находим оправдание метаболизму, который сопровождает собой каждый отдельный нервный импульс и ряд импульсов. Это — метаболизм, помогающий установке субстрата на более оптимальную работу. И это — знакомая картина для нас. Из разных об-

ластей физиологии можно привести примеры, как метаболиты действия поддерживают действие.

Метаболиты, производимые действующей мускулатурой, в следующий момент оказываются дальнейшим стимулом, поддерживающим возбуждение в той же мускулатуре.

Вспомним знаменитую и вместе парадоксальную демонстрацию Демора, когда смазка слюной слюнной железы заставляет ее вспомнить о своей манкированной функции, и железа начинает выделять слюну со своей стороны.

Кишечная поверхность, смазанная кишечным соком, в следующий момент переходит к секреции. Таким образом, нормальные секреты могут поддерживать и стимулировать секрецию далее.

Я думаю, что к этому же разряду явлений нужно приобщить и то, что деятельность эксцитарных систем совсем не обязательно вызывает лишь компенсации и уравнивания вслед за собой: сплошь и рядом она может служить тому, чтобы пожар разгорался дальше, чтобы начавшееся возбуждение в следующий момент пошло глубже и дальше с более оптимальным установливанием по отношению к раздражителям.

В следующий момент встает еще и другой вопрос: если есть в нерве такого рода метаболиты действия, поддерживающие действие, то они должны играть роль не только для самого нерва, но, по всей вероятности, они должны и могут играть роль стимуляторов также и для эффекторов, т. е. для более выгодной установки эффекторов под влиянием предыдущего действия импульсов.

Итак, те моменты, которые так разобщались между собой, с точки зрения физики и химии, как «спайк», с одной стороны, и как тепловое метаболическое действие — с другой, для физиологической мысли рисуются как единый эксцитарный процесс, включающий в себя и производство импульса, и производство метаболитов, инкретов деятельного состояния, поднимающих лабильность и содействующих установке эффектора на выгодное для текущей работы состояние. В этом, повидимому, и заключается подлинная роль нервного «медиатора» в производстве эффекта.

С той точки зрения, которую я вам здесь излагаю, медиатор рисуется не как переносчик данного мгновенного импульса возбуждения на эффектор, но как фактор, выступающий на сцену после того, как ряд очередных «спайков» успел осуществить свое действие на эффектор классическим электрофизиологическим путем. Здесь речь идет о вторичных метаболических влияниях, которые соответствуют более древнему типу относительно медленной химической увязки между органами и которые вступают в дело у высших организмов за «спайками» во вторую очередь, с запаздыванием. Они, впрочем, тем более совпадают по времени со «спайками», чем филогенетически ниже формы нервного проводника. Попытки уловить в раздельности «спайки», с одной стороны, и метаболические признаки возбуждения, с другой стороны, удающиеся на нервных проводниках высших животных, плохо удаются на нервах моллюсков, ракообразных и т. д. Таким образом, получается обобщение, с которым сейчас, как кажется, сроднилась физиологическая мысль: чем к более древней форме филогенетической последовательности мы отступаем, тем менее дифференцированы нервный импульс, с одной стороны, и его метаболический проводитель, с другой стороны. Можно думать, что у низших форм «ток действия» в нерве оказывается еще не деполаризационным разрядом на архитектурах нерва, а прямым выражителем электрохимии деятельного состояния.

По мере перехода к высшим позвоночным и к млекопитающим мы видим совершенно определенную дифференцировку импульса и метаболического хвоста. Это хорошо соответствует отношениям во времени между скоростями сигнализации: у более низких форм — более низкие скорости сигнализации; соответственно лабильность приборов возрастает в филогенетическом и в онтогенетическом ряду.

Теперь мы зададимся вопросом, является ли медиатор, как это следует из предыдущего, с одной стороны, лишь подготовкой путей к последующим затем электрическим импульсам и, с другой стороны, можем ли мы иметь раз навсегда ручательство, что медиатор, придя на конечную станцию, произведет или только торможение, поскольку он медиатор I, или только возбуждение, если он медиатор E. Одним словом, химическая ли природа медиатора в конечном счете определяет качество эффекта. Верно ли, что химическая физиология медиатора является конечным определителем и ответственным фактором для тормозных и для возбуждающих реакций на периферии.

И вот один из опытов на сердце, т. е. на таком объекте, где впервые медиатор стал рисоваться как обязательный переносчик нервного стимулирования на конечную станцию. В. Б. Болдырев поставил следующий опыт. Бралось два сердца на двойной канюле Кана. Одно из сердец имело свой вагус, раздражая который получали канонический эффект остановки на этом же сердце; через некоторое время начинался в порядке медиаторной передачи тормозный эффект на другом сердце. Затем накладывался лед на ремаковский ганглий первого сердца и опять раздражался вагус. Мы теперь не получаем здесь больше торможения, но торможение в медиаторном порядке продолжает получаться на втором сердце.

Отсюда мы сделали естественный вывод, что данный медиатор, выделяющийся при раздражении вагуса, необязательно производит раз навсегда определенное действие на эффекторе сердца, а лишь только при определенных условиях.

Каковы эти условия? Мы обращаем внимание на то, что в обычных условиях вагусной остановки сердца в этом последнем лабильность оказывается повышенной. Мы спрашивали: это повышение лабильности при вагусной остановке приходится ли рассматривать как только сопроводительный признак? Может быть, это повышение лабильности эффектора имеет значение аргумента для тормозного эффекта?

Попробуем не дать этому изменению лабильности развиваться при всем том, что вагус будет раздражаться попрежнему. Мы накладываем лед на область ремаковского ганглия с таким расчетом, что повышению лабильности с вагуса мы противопоставляем фактор, отчетливо снижающий лабильность. И вот пока этот фактор, являющийся контрагентом для сдвигов лабильности с вагуса, начинает действовать, вагус и не производит своего тормозящего действия на сердце.

В таком случае определяющим аргументом для того, будет ли в эффекторе конечная реакция выражена в виде торможения или в виде возбуждения, является сдвигание лабильности эффектора.

Конечно, тут возможно такое возражение: пока мы охлаждаем ремаковский ганглий, мы, может быть, прекращаем выработку медиатора. Тогда тормозная реакция прекращается за отсутствием медиатора. Второе сердце является для нас при этом важным показателем. Раздражение вагуса первого, т. е. охлажденного, сердца по-прежнему развивает на втором сердце медиаторно-тормозную реакцию. Значит, раздражающийся вагус первого сердца, не находя в

своем сердце подходящей лабильности для того, чтобы развить здесь тормозный эффект, прекрасно развивает его на втором сердце в порядке медиаторной передачи, пока там имеются подходящие условия лабильности. Для того чтобы убедиться в этом, достаточно и для второго сердца проделать охлаждение ремаковского ганглия. Итак, подлинным аргументом для наступления вагусной остановки сердца оказывается не медиатор, а сдвиг лабильности в эффекторе под влиянием медиатора.

Все это, вместе взятое, как будто бы говорит нам определенно, что эксцилаторно-нервное и гуморально-медиаторное не должны быть противопоставляемы друг другу, как будто одно из них вытесняет потребность в другом и как будто новая медиаторная гуморальная концепция делает более ненужным Гельмгольца и Германа. Это совершенно неправильное, ложное представление.

Но в то же время нельзя сказать и того, что нервное и медиаторное влияние одно и то же. Электрический и физический импульс со всеми его характеристиками, количественными чертами и определениями продолжает нести свою самостоятельную службу для эффекта в эффекторе рядом с гуморальными дополнениями.

Чем более спускаемся мы по филогенетической и онтогенетической лестнице, тем более сближаются между собой — по видимому, и по времени, и по функции — нервные импульсы и гуморально-медиаторные влияния. Наоборот, чем к более высоким организациям мы поднимаемся, тем самостоятельнее по своему действию нервные импульсы и медиаторы; тем большую самостоятельность приобретает срочная, мгновенная сигнализация для принятия очередных мероприятий перед лицом текущих событий в среде.

NEURO-HUMORAL CORRELATIONS

A. A. Ukhtomsky, Leningrad

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ХИМИЗМА КРОВИ И ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В УСЛОВИЯХ РАЗРЕЖЕННОЙ АТМОСФЕРЫ

Г. Е. Владимиров

Глубокое изучение регуляции функций в организме требует применения различных методических приемов, заключающихся в нарушении обычных условий существования, в создании таких соотношений, при которых особенности регуляторных процессов выявляются особенно ярко, особенно выпукло. Одним из таких особых состояний является состояние аноксемического.

Проблема общей и локальной аноксемии является одной из крупнейших проблем физиологии и патологии. Общая аноксемия имеет место при отравлениях, в частности, при отравлении окисью углерода, хлором, фосгеном, при анемии, при горной болезни. С локальной аноксемией мы встречаемся во многих случаях нарушений кровообращения, при страданиях сердечно-сосудистого аппарата и, наконец, при усиленной деятельности некоторых органов, при напряженной мышечной работе.

Отдел общей физиологии, имеющий в качестве своей задачи выяснение наиболее общих закономерностей регуляции функций организма, несомненно, не мог пройти мимо аноксемического состояния.

И, действительно, интерес к этой проблеме проявился в форме двух экспедиций К. М. Быкова на Шиджатмас еще в то время, когда отдел общей физиологии существовал только в форме проекта. В результате этих экспедиций была напечатана работа К. М. Быкова и Э. Э. Мартинсон, которая и послужила отправным пунктом для всей дальнейшей работы отдела в этой области¹.

Из всех материалов, имеющихся в нашем распоряжении, я попытаюсь представить только те, которые могут выявить ту взаимообусловленность изменений в химизме крови и в химии обмена веществ, с которыми мы встречались в горных условиях.

Чтобы в дальнейшем изложении не повторяться, я кратко перечислю основные уровни высот, на которых мы работали: Кругозор (3 000 м), Приют 9 (4 250 м), Седловина Эльбруса (5 595 м).

Особо трудные условия работы на Седловине. Там имеется маленькая фанерная хижина, которая в первом приходе обычно бывает занесена как снаружи, так и внутри снегом. Приходится прежде всего откапывать и выбрасывать снег. Здесь мы проводили работу и даже устраивали небольшую лабораторию.

В какой же последовательности при подъеме на высоты происходят изменения в крови?

Первое, чем реагирует организм при поднятии на новый уровень высоты, это усиленная вентиляция легких, влекущая за собой вымывание из легких угольной кислоты. Понижение парциального давления угольной кислоты в легких влечет за собой уменьшение содержания как общей углекислоты (рис. 1), так и всех ее форм. Уменьшение количества свободной угольной кислоты в крови как следствие влечет за собой сдвиг pH крови в сторону подщелачивания.

¹ В работе принимал участие ряд сотрудников отдела: И. М. Деляулин, А. В. Риккль, Я. А. Эпштейн, Л. И. Острогорская, И. П. Байченко, К. Н. Лерберг и др.

Как трактовать такого рода сдвиг? Мы трактуем его как сдвиг, имеющий неблагоприятное значение для снабжения тканей кислородом. Если посмотреть на кривую диссоциации оксигемоглобина при различной щелочности крови, то легко увидеть, что при одном и

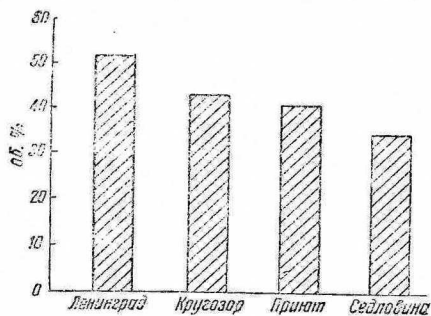


Рис. 1. Общая CO_2 крови подопытных на различных уровнях высоты

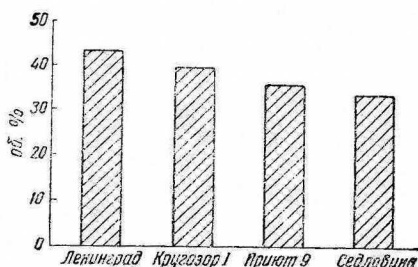


Рис. 2. CO_2 -емкость крови подопытных на различных уровнях высоты

тем же содержании кислорода в капиллярной крови напряжение кислорода в крови тем больше, чем меньше щелочность крови. При большем же напряжении кислорода в крови имеется более крутой градиент диффузии кислорода в тканях, что влечет за собой большую скорость диффузии кислорода в ткани.

Возникает вопрос, борется ли организм с этим неблагоприятным сдвигом pH? На этот вопрос можно ответить утвердительно. Если обратиться к уравнению Гендерсона-Гассельбальха, то оно показывает, что реакция крови зависит от отношения количества свободной углекислоты к количеству бикарбонатов, количество же последних будет пропорционально CO_2 -емкости крови. И вот оказывается, что по мере подъема на высоты емкость CO_2 крови уменьшается, иначе говоря, сдвиг реакции крови в щелочную сторону умеряется (рис. 2).

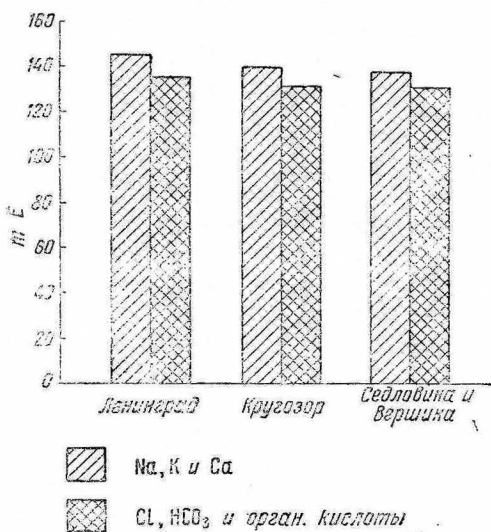


Рис. 3. Общее количество электролитов в плазме крови подопытных на различных уровнях высоты

Быков и Мартинсон предполагали перераспределение ионов между кровью и тканями. Наконец, третья точка зрения сводилась к предположению, что понижение CO_2 -емкости зависит от поступления в кровь органических кислот. Для того чтобы выяснить этот вопрос, нам пришлось поставить исследование по возможности всех электролитов, имеющих в плазме крови.

Результаты видны на рис. 3.

Эти факты были довольно хорошо известны на основании целого ряда работ, проведенных как у нас в Союзе, так и за границей. Однако причина этого сдвига была неясна. Существовали три точки зрения. Первая — точка зрения Баркрофта, заключалась в том, что организм выбрасывает основания с мочой.

Общее количество электролитов почти не меняется. Однако если перейти к изучению отдельных электролитов, то окажется, что уменьшение бикарбонатов зависит почти исключительно от изменения содержания органических кислот. Количество органических кислот на больших высотах увеличивается в очень большой мере (рис. 4). Эти цифры были получены нами как цифры суммарные для всех органических кислот при помощи разработанного нами метода электрометрического титрования органических кислот. Сопоставление их с цифрами для молочной кислоты показало, что большой прирост органических кислот только частично может быть отнесен за счет молочной кислоты.

Большую часть прироста составляют органические кислоты неизвестной природы. Надо сказать, что органические кислоты крови не могут быть целиком определены через те кислоты, которые нам известны и содержание которых в крови мы хорошо умеем определять. Значительная часть их — на равнине около четверти всех органических кислот — является кислотами неизвестными, и их называют икс-кислотами. Эти икс-кислоты являются еще непрочитанной страницей в физиологической химии.

Если на равнине икс-кислоты играют сравнительно скромную роль, то их значение на больших высотах резко возрастает. Те метаболические процессы, которые были представлены на равнине сравнительно скромно, оказываются ярко выраженными на больших высотах.

Увеличенное количество органических кислот невольно привлекает внимание к кетоновым телам, среди которых имеется ацетоуксусная кислота и β -оксимасляная кислота. Исследование ацетоновых тел в моче показало, что, начиная с Приюта 9 и выше, количество и общего ацетона (ацетон + ацетоуксусная кислота), и β -оксимасляной кислоты резко возрастает (рис. 5).

В этих показателях мы имеем новые индикаторы того, что обмен веществ на высотах претерпевает значительные изменения. При этом мы можем предполагать в первую очередь нарушение жирового обмена, поскольку ацетоновые тела являются в основном производными жирных кислот. Если смотреть на эти изменения с точки зрения экономики целого организма, то они не настолько велики, чтобы с ними можно было серьезно считаться. Но то, что мы улавливаем на основании анализа мочи и крови, конечно, не отражает нам того, насколько глубоки локальные изменения в различных органах и системах. Несомненно, что те органы, в которых обмен выражен наиболее интенсивно, в первую очередь должны страдать от аноксемии, и в этих органах обменные сдвиги должны быть



Рис. 4. Органические кислоты плазмы крови подопытных на различных уровнях высоты

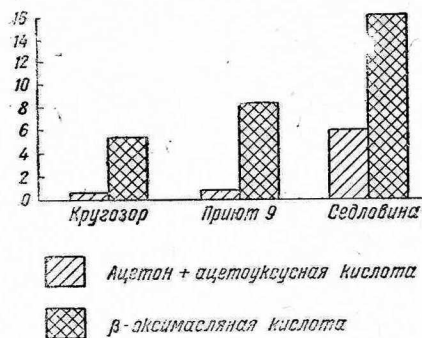


Рис. 5. Содержание ацетоновых тел в моче подопытных на различных уровнях высоты в миллиграмм-процентах

наиболее резко выражены. В этом отношении приходится в первую очередь подумать о таких системах, как центральная нервная система, как сердце, как печень. Опыты на животных, проведенные Уринсон в отношении молочной кислоты в мозгу, и опыты Острогорской с определением ацетона в печени показали, что эти органы действительно являются одними из первых наиболее уязвимых в отношении сдвигов обмена веществ при аноксемии. Роль печени подтверждается и гистологическими исследованиями. Леви указывает на то, что животные, подвергшиеся воздействию разреженной атмосферы, имеют печень, бедную гликогеном и инфильтрованную жирами. Появление ацетоновых тел и увеличение содержания в крови аминокислот опять-таки свидетельствуют о том, что, по видимому, печень является при аноксемии одним из наиболее уязвимых органов.

Из приведенного материала вытекает, что переход организма в разреженную атмосферу влечет за собой прежде всего нарушение того, что по Клод Бернару является условием свободной жизни организма, а именно *milieu interieur*, т. е. крови.

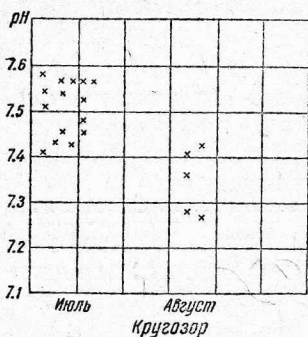


Рис. 6. pH плазмы крови подопытных на Кругозоре в первый период (июль) пребывания в горах и в последний период, по возвращении с больших высот (август) (опыты III ЛМИ)

Изменение газового электролитного состава крови, изменения в содержании кислоты и угольной кислоты, сдвиг pH—все эти изменения влекут за собой изменения и в промежуточном обмене веществ, а именно увеличение содержания молочной кислоты и икс-кислот в крови, увеличение ацетоновых тел. Эти изменения промежуточного обмена влекут за собой новые сдвиги в химии крови и, в частности, сдвиги, которые имеют регуляторный характер. Накопление кислот в крови понижает CO_2 -емкость крови, а это влечет за собой снижение щелочности крови, т. е. уменьшение того сдвига pH в щелочную сторону, который является непосредственным следствием воздействия разреженной атмосферы. На больших высотах имеется некоторый сдвиг pH крови в щелочную сторону против нормы, однако мы можем очень легко проявить новый уровень кислотно-щелочного равновесия. Именно, если быстро спуститься с больших высот, хотя бы на Кругозор, то оказывается, что в этом случае pH крови снижается не до нормы, а до величин, более низких, чем норма.

На рис. 6. приведены результаты, полученные при помощи методики стеклянного электрода (опыты III ЛМИ).

В первый период пребывания на Кругозоре pH крови выше нормы. В последний же период пребывания в горах на Кругозоре определяются цифры, которые, как правило, являются более низкими, чем это соответствует норме. Здесь мы имеем новый уровень ионных соотношений на больших высотах.

Наконец, следует отметить особенности в регуляции количества калия в плазме крови. В 1936 г. на больших высотах (Седловина и Вершина) нами было обнаружено очень большое увеличение содержания в плазме крови калия. Эта работа была повторена в этом году с особой тщательностью. В хижину на Седловине была заброшена центрифуга, и там мы производили первые операции анализа, а именно отделение сыворотки от эритроцитов. Увеличение содержания калия в сыворотке крови было подтверждено (рис. 7).

Этот сдвиг в содержании калия может толковаться различно. Он может рассматриваться как следствие перехода калия из клеток вследствие резкой аноксемии. Если бы это было так, то тогда в моче содержание калия должно было бы сильно возрасти. Исследования проф. Дедюлина показали, что количество калия, выделяемого мочой, при этом не возрастает. Таким образом, сдвиг в содержании калия мы склонны считать сдвигом регуляторным. Ни причины этого сдвига, ни значение его неизвестны, но несомненно, что при изучении аноксемических состояний приходится мимо этого сдвига нельзя.

Изучение изменений в химии крови и обмена должно служить базисом для рассмотрения новых уровней состояния различных систем организма.

В качестве иллюстрации приведем некоторый материал, связанный с состоянием сердечно-сосудистой системы.

Состояние сердечно-сосудистой системы на больших высотах резко меняется. В частности, увеличивается минутный объем сердца.

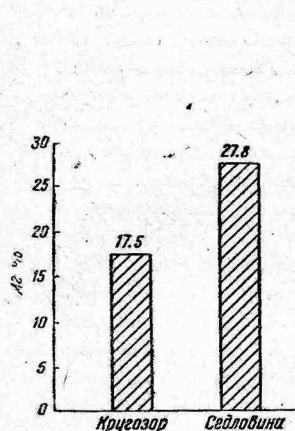


Рис. 7. Содержание калия в плазме крови у подопытных на Кругозоре и на Седловине

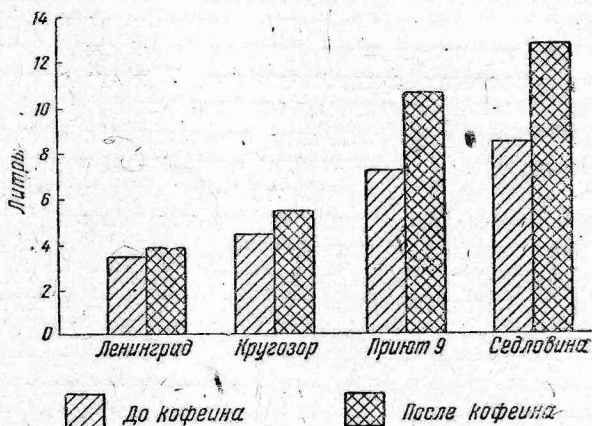


Рис. 8. Минутный объем сердца подопытных до и после приема кофеина на различных уровнях высоты

Это увеличение минутного объема, естественно, является фактором, благоприятствующим снабжению кислородом тканей, так как при том же самом обмене веществ артерио-венозная разница в содержании кислорода при этом становится значительно меньшей. Следовательно, будет значительно выше напряжение кислорода в капиллярной крови. Поэтому в тех случаях, когда все-таки компенсаторные механизмы оказываются недостаточными и организм страдает от аноксемии, естественно попытаться минутный объем сердца увеличить еще более. Для этой цели мы прибегли к сердечным средствам, в частности, к кофеину. И вот выявился здесь любопытный факт.

По указаниям Грольмана и по нашим опытам, кофеин на равнине повышает минутный объем сердца, но повышает незначительно (в целом ряде случаев сдвиг настолько незначителен, что становится даже под сомнение вопрос, имеет ли место это увеличение минутного объема). Когда мы поставили такие же опыты на высотах, то оказалось, что чем выше уровень высоты, на который ставятся опыты, тем влияние кофеина сказывалось резче (рис. 8). В этом пункте мы сталкиваемся, очевидно, с той областью, которая находится на границе между физиологией и патологией. В клинике хоро-

шо известно, что сердечные средства оказывают свой эффект особенно хорошо в случаях больного сердца. В нашем случае все подопытные были здоровыми людьми со здоровыми сердцами, жизнерадостными и работоспособными. Тем не менее реакция сердца на этой высоте напоминает собой реакцию сердца у больных. Таким образом, мы имеем здесь дело с совершенно иной реактивностью сердца в результате влияния аноксемии.

Действие кофеина было проверено нами на лицах, которые страдали теми или иными аноксемическими проявлениями, и кофеин показал благоприятное действие. В настоящее время желательна массовая проверка с целью выяснения как показаний применения кофеина, так и дозировки его.

Полученные материалы позволяют наметить некоторые пути борьбы с горной болезнью, позволяют выяснить различные факторы акклиматизации. Дело в том, что приспособление к большим высотам может служить наилучшей иллюстрацией положения Баркрофта о том, что всякое приспособление является интеграцией. В процессе приспособления мы встречаемся с рядом акклиматизационных факторов, которые дают организму возможность приспособления к новым условиям существования. В этих случаях мы сталкиваемся и с измененной функцией сердечно-сосудистой системы, с увеличением количества гемоглобина, со сдвигами кислотно-щелочного равновесия крови. При изучении всех этих сложнейших соотношений необходимо все время учитывать взаимосвязь этих явлений, так как при нарушении этой взаимосвязи мы получаем неполную схему тех явлений, которые имеют место.

Для того чтобы разобраться в этой взаимосвязи, необходимо применение самой разнообразной методики как физиолого-химической, так и физиологической. И вот мы, опираясь на квалифицированные кадры отдела общей физиологии, на богатое оснащение этого отдела и, самое главное, на разносторонний и глубокий опыт нашего руководителя, нашего дорогого юбиляра, рассчитываем, продолжая работу в этой области, оправдать и внимание к этой области, и затраты средств.

REGULATORISCHE ÄNDERUNGEN DES BLUTCHEMISMUS UND DES STOFFWECHSELS BEI VERMINDERTEM LUFTDRUCK

G. E. Wladimirow

— Abt. f. allg. Physiologie (Vorst.: Prof. K. M. Bykow)
d. Leningrader Filiale d. Instituts f. Experimentelle
Medizin der UdSSR

(Vortrag, gehalten am 24. XII. 1937 auf der Konferenz der
Abteilung f. allgemeine Physiologie anlässlich der 25.
Jubiläums-Feier von Prof. K. M. Bykow)

Wir haben unter Mitwirkung von zahlreichen Mitarbeitern der Abteilung f. allgemeine Physiologie (Baitschenko, Dedjulin, Epstein, Ostrogorskaja, Rickl u. a.) das Gas- und Elektrolytgleichgewicht im Blut und einige Stoffwechselvorgänge beim Menschen im Hochgebirge (auf 3 000 m, 5 300 m und 5 590 m Höhe) untersucht.

Auf grossen Höhen (4 250—5 590) ist der Gesamtelektrolytgehalt des Plasmas unverändert, es treten aber gewisse quantitative Veränderungen in der Zusammensetzung ein. Zwischen den Kationen ist auf sehr grossen Höhen nur das Kalium vermehrt unter gleichzeitiger Abnahme

des Natriums. Von den Anionen erfährt das Bicarbonat die stärkste Änderung und zwar im Sinne einer Abnahme. Die wesentlichsten Ursachen dieser Abnahme sind die Verminderung der CO_2 -Spannung in den Lungen und die Anhäufung von organischen Säuren im Blut. Das pH des Bluts ist während der ersten Tage des Aufenthalts im Hochgebirge erhöht. Bei längerem Verweilen auf der Höhe und besonders beim Steigen auf grössere Höhen und darauffolgendem Abstieg sinkt das pH wieder auf normale oder sogar unternormale Werte. Die Abnahme des Bicarbonatgehalts und die damit einhergehende Verminderung der Verschiebung der Blutreaktion nach der alkalischen Seite ist für die respiratorische Funktion des Bluts ein günstiger Faktor.

Die Zunahme des Gehalts an organischen Säuren im Blut lässt sich nicht allein auf den Anstieg der Milchsäure und der Ketonkörper zurückführen, obgleich im Hochgebirge die Blutmilchsäure vermehrt ist und im Harn Ketonkörper in gesteigerter Menge auftreten. Das Auftreten zunehmender Mengen von Aceton, Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure weist auf eine Störung des Fettwechsels auf grossen Höhen hin. Diese Störung beruht nicht allein auf den veränderten Ernährungsbedingungen, sondern sie ist auch durch den spezifischen Einfluss der Anoxämie bedingt.

Direkte Untersuchungen über den Einfluss der Anoxämie im akuten Versuch an Meerschweinchen berechtigen zu dem Schluss, dass die Anhäufung der Acetonkörper durch Störung der Leberfunktion verursacht ist. Bei kurzdauernder Anoxämie lässt sich eine Zunahme des Gehalts an freiem Aceton und an β -Oxybuttersäure in der Leber nachweisen.

Durch die veränderten Umweltbedingungen wird die Reaktionsfähigkeit verschiedener physiologischer Systeme abgeändert. So ist z. B. auf grossen Höhen die Einwirkung des Coffeins auf das Kreislaufsystem (Minutenherzvolumen, Gefässtonus) um so stärker ausgeprägt, je grösser die Höhe ist, auf der man den Versuch anstellt.

О ФАКТОРЕ СИЛЫ РАЗДРАЖЕНИЯ

ПО ОПЫТАМ НА НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ ПРЕПАРАТЕ С ИЗОЛИРОВАННЫМ
НЕРВНЫМ ВОЛОКНОМ¹В. Е. Делов и В. С. ШевелеваИз электрофизиологической лаборатории (зав.—
В. Е. Делов) отдела общей физиологии (зав.—проф.
К. М. Быков) Ленинградского филиала ВИЭМ

Поступила в редакцию 28.IV.1938 г.

1. ПОСТАНОВКА ВОПРОСА

Наши представления о функциональных свойствах нервных и мышечных волокон основываются по преимуществу на экспериментах с раздражением всего нервного ствола или всей мышцы. Однако в опытах подобного рода всегда остается неясным, что именно в измененном протекании эффекта связано с каждым отдельным волокном и что должно быть отнесено за счет изменения числа действующих волокон.

Поэтому экспериментирование с одиночным волокном, исключая фактор множественности структур, открывает возможность в непосредственном виде разрешить ряд принципиальных вопросов нервной и мышечной физиологии. К числу таких вопросов относится прежде всего старый, поставленный еще Gotch (1) и Lucas (2) вопрос о том, зависит ли величина импульса возбуждения, создаваемого в мягкотном нервном или поперечнополосатом мышечном волокне, от силы приложенного раздражения.

Ряд экспериментальных данных приводился с разных сторон как в пользу отрицания, так и в пользу признания градуальной зависимости между величиной импульса и силой вызвавшего его стимула. Но и та, и другая аргументация, обладая в большей или меньшей степени значением убедительности, не имела силы непосредственной очевидности, пока исследования не были перенесены на структурные элементы нервной и мышечной ткани.

Уже первые попытки Pratt и Eisenberger (3) в 1919 г. производить с помощью тонкого электрода униполярное раздражение одного волокна *m. sartorius*, без отделения волокна от мышцы, обнаружили независимость величины сокращения от силы эффективного раздражения. Хотя позднее Fischl и Kahn (4) описали на *membrana basihyoidea* градуированную реакцию отдельного мышечного волокна, однако их данные не нашли подтверждения в последующих опытах Hintner (5) и Pratt (6). Наряду с этим Gelfan (7) обнаружил градуированные сокращения при раздражении мышечных волокон микроэлектродами. Дальнейшие работы Gelfan и Gerard (8), Gelfan и Bishop (9) показали, что эти сокращения, локализуясь в участке раз-

¹ Материал этой работы частично был сообщен на VI Всесоюзном съезде физиологов вместе с демонстрацией основных миографических опытов (Сборник докладов VI Всесоюзного съезда физиологов, стр. 691, Тбилиси, 1937). Электрографическая часть опытов выполнена в руководимой одним из нас (В. Д.) электрофизиологической лаборатории Института по изучению мозга им. В. М. Бехтерева.

дражения, не распространяются по волокну и не сопровождаются токами действия.

В последние же годы Kato (10), широко используя способ изолирования одиночного волокна путем расщепления нерва или мышцы, представил весьма разносторонний фактический материал, свидетельствующий о независимости величины распространяющегося импульса в одиночном нервном или мышечном волокне от силы вызвавшего его раздражения.

В противоречии с данными других авторов стоят показания Asmussen (11) и П. Макарова (12), отмечавших — первый на одиночном волокне *m. semitendinosus*, а второй на одиночном волокне *m. sartorius* — градицию сокращений при усилении раздражения. Но эти результаты требуют еще электрографического анализа.

Все указанные авторы, включая и Kato, ограничивались преимущественно применением одиночных раздражений различной силы. Между тем в нормальных условиях в организме двигательный аппарат стимулируется не одиночными импульсами, а ритмическими рядами их. Поэтому искусственно воспроизводимый тетанический ряд импульсов стоит ближе к нормальным условиям функционирования нервно-мышечного прибора, чем одиночно протекающий импульс.

В связи с этим мы и поставили перед собой задачу проследить влияние силы раздражения на протекание электрического и механического эффекта мышцы при тетанизации одиночного нервного волокна. Для нас этот вопрос о значении силы тетанизирующих раздражений представлял тем больший интерес, что за последнее время одним из нас [В. Делов (13, 14, 15)] был выполнен на целостном нервно-мышечном аппарате ряд работ, посвященных выяснению механизма того тормозящего действия, которое в известных условиях оказывают сильные тетанизирующие раздражения (пессимум силы раздражения и парадоксальная стадия Введенского).

Что же касается самого нервно-мышечного препарата с изолированным нервным волокном, то следует заметить, что одно двигательное волокно иннервирует значительную группу мышечных волокон (у холоднокровных до 50—70), образуя с ними «двигательную единицу» [Sherrington (16)], которую можно рассматривать как физиологически обособленный, действующий как одно целое функциональный элемент двигательного аппарата.

2. МЕТОДИКА

Опыты ставились на нервно-мышечном (*ischiadicus-gastrocnemius*) препарате *Rana temporaria*. У препарата, помещенного на стеклянной пластинке, изолировалось по методу Kato двигательное нервное волокно на протяжении 5—10 мм в средней части нервного ствола. Затем пластинка с препаратом, смоченным рингеровским раствором, переносилась в приспособленную для этих опытов влажную камеру.

Раздражающие электроды от вторичной катушки индукционного аппарата *du Bois-Reymond* прикладывались к верхней части нервного ствола. Отведение мышечных токов действия на струнный гальванометр (большая модель *Edelmann*) производилось с помощью игловых серебряных электродов, вкладываемых в основание и в дистальное сухожилие мышцы. Натяжение струны соответствовало границе между аperiodическим и периодическим ее режимом. Чувствительность при включенном препарате составляла 4 мм на 1 мВ.

Одновременно записывалась и кривая мышечного сокращения при небольшом (около 5 г) отягощении мышцы.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

В своих опытах на нервно-мышечном препарате с изолированным нервным волокном мы прежде всего могли подтвердить установленную Kato независимость высоты мышечного сокращения от силы

одиночного раздражения. Однако при применении тетанизирующих раздражений наблюдается по мере усиления надпорогового раздражения постепенное возрастание высоты тетанусов до некоторой максимальной величины.

На рис. 1 приводится в левой половине запись высоты одиночных сокращений, а в правой — тетанических сокращений (в меньшем масштабе) при раздражениях различной силы. Можно видеть, что одиночное раздражение, соответствующее 401 мм расстояния между катушками индукционного аппарата, остается без ответа, а раздражение, соответствующее 400 мм, дает уже полный по величине эффект сокращения, не возрастающий при дальнейшем усилении раздражения. Иная картина получается при тетанизации. Усиление тетанизирующего раздражения от 300 мм до 260 мм сопровождается нарастанием высоты тетанусов. Частота тетанизации составляла в данном случае 100 в 1 секунду. Аналогичные результаты получают и при иных частотах раздражения, создающих сплошной тетанус.

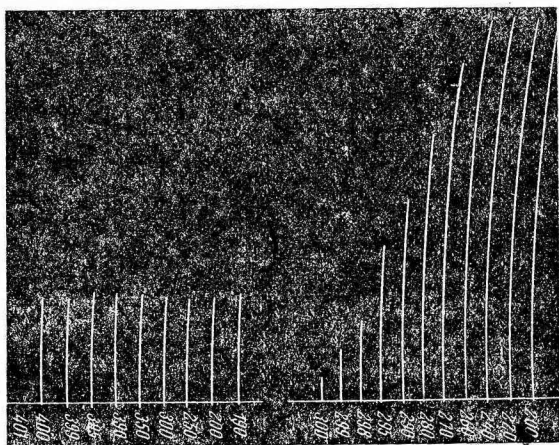


Рис. 1. Высота одиночных (слева) и тетанических (справа) сокращений мышцы при различной силе раздражений изолированного нервного волокна. Частота тетанизации 100 в 1 секунду

Таким образом, при тетанизирующем раздражении одного двигательного нервного волокна наблюдается градуальная зависимость между силой раздражения и высотой тетануса подобно тому, как это имеет место и при раздражении всего нервного ствола.

Эту зависимость мы исследовали электрографически, регистрируя при тетанизации изолированного нервного волокна токи действия, отводимые с мышцы. Результат оказался достаточно ясным и убедительным.

В качестве примера на рис. 2 приводятся три последовательные регистрации электрического и механического эффекта мышцы при раздражении нервного волокна соответственно на 5 мм, на 10 мм и на 50 мм выше порога. Частота раздражения—100 в 1 секунду. Запись времени—в сотых долях секунды. Уже припороговая тетанизация дает здесь ряд полноценных по величине импульсов, протекающих, однако, с малой и нерегулярной частотой (20—50 в 1 секунду). Усиление раздражения, сопровождающееся повышением механической кривой сокращения, ведет к учащению тетанического ряда импульсов при той же их величине. Максимальная высота тетануса дости-

гается при соответствии частоты импульсов с частотой раздражения.

Аналогичную картину мы имеем и на рис. 3, где представлены 4 тетанические кривые, последовательно зарегистрированные при раздражении отдельного нервного волокна частотой 250 в 1 секунду при силе раздражения, лежащей выше порога соответственно на 3, 5, 15 и 50 мм.

Для сопоставления этих картин с теми, которые имеют место при раздражении всего нервного ствола, мы приводим на рис. 4 последовательный ряд кривых, зарегистрированных при тетанизации всего нервного ствола силой, превышающей порог соответственно на 1, 2, 3, 4, 5 и 15 см. В этом случае токи действия мышцы следуют за частотой раздражения уже при пороговой силе, а дальнейшее уси-

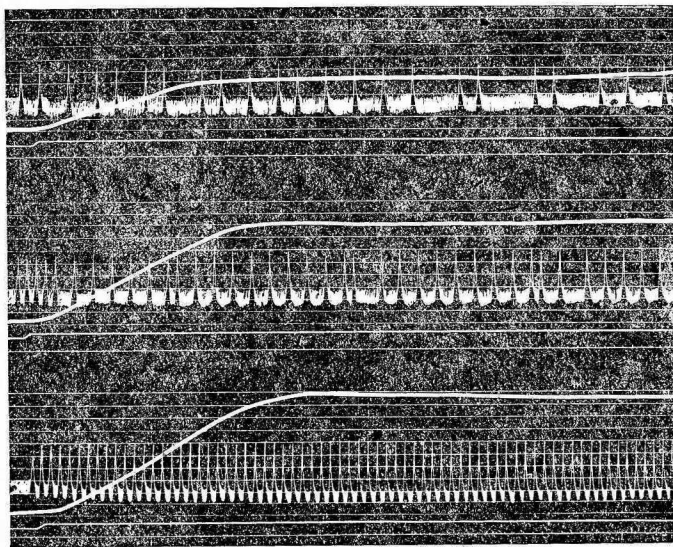


Рис. 2. Протекание тетануса при раздражении одиночного нервного волокна на 5 мм (верхняя фотограмма), 10 и 50 мм выше порога. Частота раздражения 100 в 1 секунду. Во всех приводимых фотограммах дается (считая сверху) электрограмма токов действия; механограмма мышечного сокращения; сигнальная линия, повышением отмечающая начало раздражения; запись времени в сотых долях секунды

ние раздражения, ведущее к увеличению числа действующих волокон, повышает амплитуду токов действия при той же их частоте.

Таким образом, если при тетанизации всего нервного ствола средней частотой токи действия мышцы воспроизводят ритм раздражения уже при пороговых силах, а усиление раздражения до физиологического максимума ведет к возрастанию величины токов действия и делает их амплитуду более равномерной, то нервно-мышечный препарат с одиночным нервным волокном дает при пороговых раздражениях нервного волокна ряд полноценных по величине токов действия, протекающих, однако, с нерегулярной частотой, значительно уступающей частоте раздражения. Усиление тетанизации одиночного нервного волокна приводит также к повышению кривой сокращения мышцы, но в основе этого повышения лежит не увеличение амплитуды токов действия, а возрастание их ритма до соответствия с частотой раздражения.

Не оказывая непосредственного влияния на величину импульсов в «двигательной единице», сильная тетанизация учащает их ритм и,

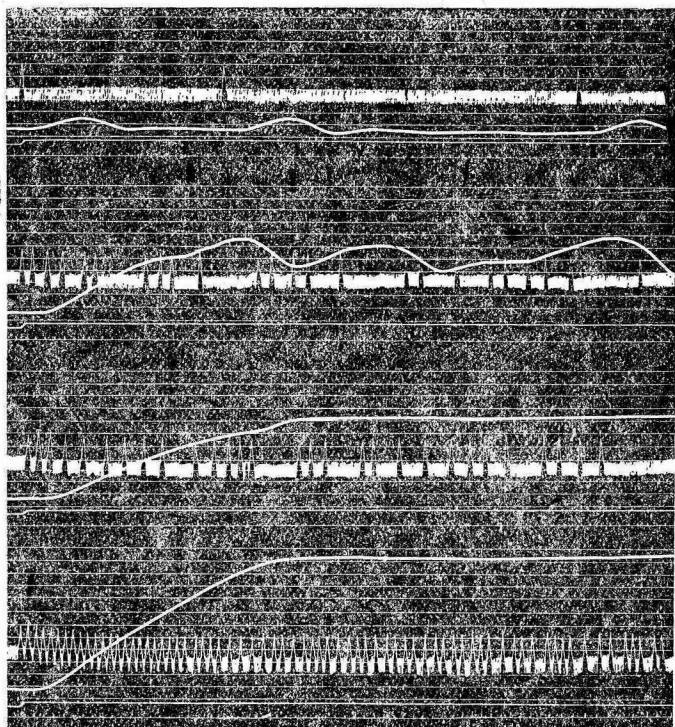


Рис. 3. Протекание тетануса при раздражении одиночного нервного волокна на 3 мм (верхняя фотограмма), 5, 15 и 50 мм выше порога. Частота раздражения 250 в 1 секунду

таким образом, сокращает интервал между последовательными импульсами. В свою очередь длительность этого интервала имеет опре-

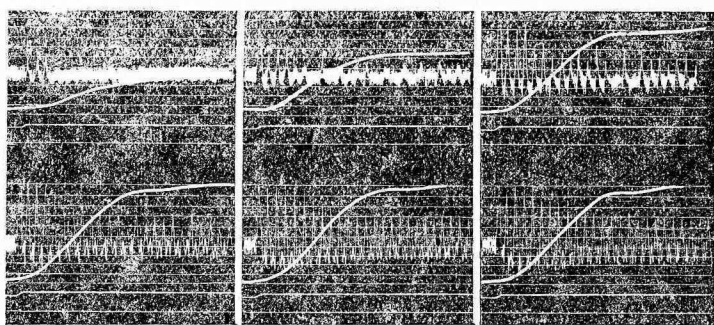


Рис. 4. Протекание тетануса при раздражении всего нервного ствола соответственно на 1, 2, 3, 4, 5 и 15 см выше порога (считая фотограммы слева направо в верхнем и затем в нижнем ряду). Частота тетанизации 100 в 1 секунду

деляющее значение для фактической величины осуществляющегося импульса вследствие известных влияний рефракторной и экзальтационной фазы.

Насколько динамичны эти влияния и как сильно изменяют они текущий тетанический ряд импульсов, иллюстрируется двумя фотограммами на рис. 5.

На верхней фотограмме этого рисунка тетанизация нервного волокна частотой 100 в 1 секунду на 5 см выше порога дает протекающий в ритме раздражения ряд токов действия, амплитуда которых обнаруживает вначале быстрое нарастание, повышаясь с первого по восьмой импульс в 10 раз. Затем амплитуда осцилляций начинает претерпевать плавное снижение. Но и последняя осцилляция этой электрограммы все еще в 8 раз превышает начальную.

Таким образом, в пределах данного тетанического ряда, при одном и том же интервале раздражения функциональный уровень возбудимой системы меняется от импульса к импульсу, сначала круто повышаясь, а затем постепенно понижаясь.

Нет оснований думать, что наблюдающееся здесь начальное повышение импульсов (суммация) обусловлено возможным возрастанием

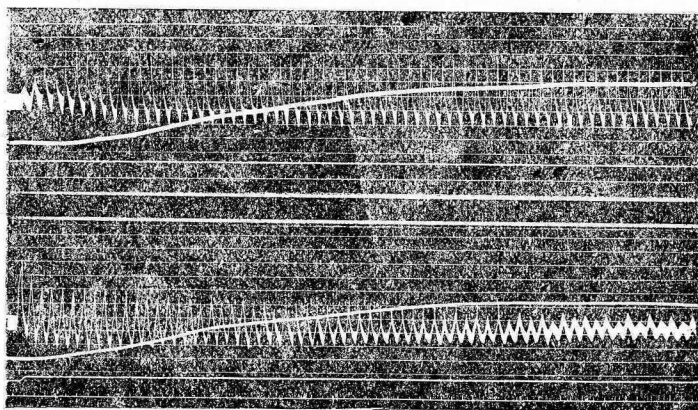


Рис. 5. Влияние экзальтационной (верхняя фотограмма) и рефракторной (нижняя фотограмма) фазы на протекание тетанического ряда импульсов при максимальном раздражении одиночного нервного волокна частотой 100 в 1 секунду

числа активных мышечных элементов; скорее можно считать, что «двигательная единица» с самого начала реагирует всеми своими частями, а повышение импульсов связано с влиянием экзальтационной фазы [Н. Е. Введенский (17)] в каждом структурном элементе и прежде всего в мионевральных синапсах. Наступающее же в процессе дальнейшей тетанизации уменьшение величины импульсов должно говорить о постепенном ослаблении влияния экзальтационной фазы, смещающейся, как надо ожидать, в сторону больших интервалов.

Иной пример мы имеем на нижней фотограмме того же рис. 5. Здесь на препарате с изолированным нервным волокном, уже подвергавшимся неоднократным раздражениям, тетанический ряд импульсов с частотой 100 в 1 секунду, вызванный максимальным раздражением, взятым на 5 см выше порога, характеризуется быстро развивающимся снижением амплитуды токов действия, которое, начинаясь со второго импульса, достигает к концу приведенной регистрации десятикратного значения. Эта картина свидетельствует о наличии в данном случае значительных влияний рефракторной фазы, быстро углубляющейся в процессе тетанизации. При том же интервале раздражения мы имеем на предыдущем препарате не тормозящие, а экзальтирующие влияния одних импульсов на другие.

Еще другая особенность останавливает на себе внимание в последней электрограмме. Амплитуда осцилляций, претерпевающая вначале равномерное снижение, в дальнейшем обнаруживает характерное чередование больших и малых колебаний — перемежающийся по амплитуде ритм. Это явление, обычное при раздражении целого нервно-мышечного препарата, может там иметь причиной то обстоятельство, что с некоторого момента времени часть волокон, вследствие удлинения рефракторной фазы при длящейся тетанизации, начинает отвечать уже не полным ритмом возбуждения, а пониженным вдвое. Большое колебание будет соответствовать возбуждению всех мышечных волокон, а малое — той группе волокон, которая продолжает отвечать на тетанизацию полным ритмом.

Но так как в нашем случае раздражению подвергается одиночное нервное волокно, следует признать, что мышечные волокна, входящие в состав одной и той же «двигательной единицы», не являясь вполне тождественными по своей функциональной характеристике, прежде всего в отношении длительности рефракторной фазы. Благодаря этому трансформация воспроизводимого ритма возбуждения в одной части волокон наступает ранее, чем в другой.

4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наши опыты показывают, что как при одиночных, так и при тетанизирующих раздражениях нервно-мышечного препарата с изолированным нервным волокном не имеется градуальной зависимости между силой раздражения и величиной распространяющегося импульса возбуждения. Непосредственный же эффект усиления тетанизирующего раздражения выражается в учащении создаваемого ряда импульсов. В этом смысле фактор силы раздражения сводится к фактору частоты.

Возможность такого учащения постулировалась еще Lucas (18) и Adrian (19) на основании анализа кривой восстановления нервно-мышечного препарата после осуществившегося импульса: чем меньше интервал между двумя близкими раздражениями, тем большую силу должно иметь второе раздражение, чтобы дать эффект в виде распространяющегося импульса. Поэтому слабые раздражения не могут создать частого ряда импульсов. Наши результаты, полученные при раздражении одиночного нервного волокна, являются прямым экспериментальным подтверждением этого ожидания.

Но, приводя к учащению создаваемого ряда импульсов, сильная стимуляция сокращает интервал между последовательными импульсами. Хотя, как мы видели, импульс не градуируется в непосредственной зависимости от силы раздражения, однако его величина ближайшим образом зависит от интервала, отделяющего его от предшествующего импульса: всецело определяясь местом в данном тетаническом ряду, величина импульса меняется в зависимости от интервала и момента тетанизации как в сторону «субнормальных», так и в сторону «супернормальных» величин.

Выражая это положение в терминах известного принципа «все или ничего», мы можем сказать, что хотя каждый текущий импульс возбуждения создается в соответствии с этим правилом, но уровень «всего», оставаясь стабильным для раздражений одиночных, расставленных во времени достаточно широко, становится для тетанического ряда импульсов весьма динамичным, меняясь от нуля до величин, значительно превышающих исходный уровень.

В этих изменениях импульса, связанных с интервалом возбуждения, следует учитывать не только давно известные влияния рефрак-

торной и экзальтационной фазы, но и последующие сдвиги в функциональных свойствах субстрата, отмеченные недавно Graham (20) и Gasser (21).

Необходимо подчеркнуть, что вывод о независимости возбуждения от силы раздражения относится к величине проводящего импульса. В отличие от этого, как известно, местные функциональные изменения, создаваемые в субстрате подпороговыми раздражениями (Gildemeister, Kato, Erlanger и Blair), или местные возбуждения парабютического типа (Н. Введенский, А. Ухтомский), как и получаемые в известных условиях точечного раздражения локально ограниченные сокращения мышечных волокон (Gelfan), не связаны с механизмом «все или ничего». Весьма существенно, что в естественных условиях функционирования мышца стимулируется к сокращению именно импульсами с нерва. И если градация напряжений, развиваемых в организме скелетной мышцей, в первую очередь может быть связана с различным числом действующих «двигательных единиц», то, как свидетельствуют наши опыты, в пределах каждой «двигательной единицы» и, следовательно, в пределах каждого мышечного волокна градация напряжений достигается изменениями не в силе, а в частоте воспроизводимых импульсов.

В этом отношении наши результаты согласуются с данными Adrian и Bronk (22), показавших, что токи действия, отводимые у человека с весьма ограниченного числа мышечных волокон, при волевом усилении напряжения мышцы обнаруживают учащение без признаков повышения амплитуды.

ВЫВОДЫ

Исследование влияния силы раздражения на электрический и механический ответ мышцы на нервно-мышечном препарате с изолированным нервным волокном позволяет сделать сл. заключения.

1. При одиночных раздражениях двигательного нервного волокна электрический и механический ответ мышцы не обнаруживает зависимости от силы раздражения.

2. При тетанизирующих раздражениях двигательного нервного волокна наблюдается градуальная зависимость между силой раздражения и высотой тетануса.

3. Повышение тетануса при усилении раздражения сопровождается, однако, не увеличением амплитуды токов действия, а возрастанием их ритма до соответствия с частотой раздражения.

4. Приводя к учащению тетанического ряда, сильное раздражение сокращает интервал между импульсами. В зависимости же от этого интервала фактическая величина импульсов варьирует в широких пределах как в сторону «субнормальных», так и «супернормальных» величин.

5. Наличие перемежающегося по амплитуде ритма токов действия, наблюдаемого при дрящей тетанизации одиночного нервного волокна, указывает на некоторую функциональную неоднородность мышечных волокон, входящих в состав одной и той же «двигательной единицы».

6. Следует признать, что и в естественных условиях функционирования мышцы градация напряжений в пределах каждой «двигательной единицы» осуществляется путем изменений не силы, а частоты воспроизводимых импульсов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gotch, Journ. Physiol., 28, 407, 1902.—2. Lucas K., Journ. Physiol., 33, 125, 1905, 38, 113, 1909.—3. Pratt F. a. J. Eisenberger, Amer. Journ. Physiol., 49, 1,

1919.—4. Fischl E. u. R. Kahn, Pflüg. Arch., 219, 33, 1928.—5. Hintner H., Pflüg. Arch., 224, 608, 1930.—6. Pratt F., Amer. Journ. Physiol., 93, 9, 1930.—7. Gelfan S., Amer. Journ. Physiol., 93, 1, 1930.—8. Gelfan S. a. R. Gerard, Amer. Journ. Physiol., 95, 412, 1930.—9. Gelfan a. G. Bishop, Amer. Journ. Physiol., 107, 678, 1932.—10. Kato G., The microphysiology of nerve, Tokyo, 1934.—11. Asmusen E., Pflüg. Arch., 230, 263, 1932.—12. Макаров П., Сборн. доклад. VI Всесоюз. съезда физиологов, стр. 98, Тбилиси, 1937.—13. Делов В., Физико-химич. основы нервной деятельности, стр. 56, Ленинград, 1935.—14. Делов В., Физиол. журн. СССР, 21, 908, 1936.—15. Делов В., Сборн. доклад. VI Всесоюз. съезда физиологов, стр. 691, Тбилиси, 1937.—16. Sherrington C., Brain, 54, 1, 1931; Рефлекторная деятельность спинного мозга, Биомедгиз, 1933.—17. Введенский Н., Труды Петерб. общ. естествоисп., 39, 133, 1909.—18. Lucas K., Journ. Physiol., 43, 46, 1911.—19. Adrian E. D., Journ. Physiol., 46, 384, 1913.—20. Graham H. T., Amer. Journ. Physiol., 111, 452, 1935.—21. Gasser H., Проблемы нервной физиологии и поведения, стр. 317, Тбилиси, 1936.—22. Adrian E. a. D. Bronk, Journ. Physiol., 67, 119, 1929.

ÜBER DEN REIZSTÄRKE-FAKTOR (NACH VERSUCHEN AM NERVEN-MUSKELPRÄPARAT MIT ISOLIRTER NERVENFASER)

V. E. Delov und V. S. Scheveleva

Aus d. Elektrophysiologischen Laboratorium (Leiter: V. E. Delov) d. Abt. f. allgemeine Physiologie (Vorst.: Prof. K. M. Bykow), Leningrader Filiale des Instituts f. experim. Medizin der UdSSR

Am Nervenmuskelpräparat (Ischiadicus-Gastrocnemius) von R. temporaria wurde nach dem Verfahren von Kato, eine motorische Nervenfasern in einer Ausdehnung von 5—10 mm im mittleren Abschnitt des Nervenstamms isoliert. Die Faser wurde im oberen Abschnitt des Nervenstamms mit Induktionsstrom gereizt. Es wurde der Ablauf des elektrischen und des mechanischen Muskeleffekts in Abhängigkeit von der Reizstärke untersucht. Aus den experimentellen Befunden ergeben sich folgende Schlüsse.

1. Bei Einzelreizung der motorischen Nervenfasern besteht, in Übereinstimmung mit den früheren Befunden von Kato, keine Abhängigkeit der elektrischen und mechanischen Reaktion des Muskels von der Reizstärke (Abb. 1, linke Hälfte).

2. Bei tetanisierender Reizung der motorischen Nervenfasern besteht eine graduelle Abhängigkeit zwischen der Reizstärke und der Höhe des Tetanus (Abb. 1, rechte Hälfte).

3. Im Grunde Erhöhung der tetanischen Kontraktion bei Reizverstärkung liegt nicht eine Vergrößerung der Amplitude der Aktionsströme, sondern eine Zunahme des Rhythmus der Ströme bis zur Übereinstimmung mit der Reizfrequenz (Abb. 2 u. 3).

4. Indem die Reizverstärkung die Frequenz der tetanischen Reihe erhöht, verkürzt sie das Intervall zwischen den Impulsen. Je nach der Dauer dieses Intervalls schwankt die tatsächliche Grösse der Impulse innerhalb weiter Grenzen in der Richtung «subnormaler», sowohl als «supernormaler» Werte (Abb. 5).

5. Bei dauernder Tetanisierung der isolierten motorischen Nervenfasern liegt ein Rhythmus von Aktionsströmen mit wechselnder Amplitude vor (Abb. 5, unteres Photogramm)—ein Hinweis auf eine gewisse funktionelle Ungleichartigkeit der zu ein und derselben «motorischen Einheit» gehörenden Nervenfasern. Es ist anzunehmen, dass die Gradation der Spannung innerhalb einer jeden «motorischen Einheit» auch bei der Muskel-tätigkeit unter natürlichen Verhältnissen durch Änderung der Frequenz und nicht der Stärke der hervorgebrachten Impulse zustandekommt.

О ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПЕРФУЗАТОВ ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТОЙ МЫШЦЫ ЛЯГУШКИ

А. В. Логинов

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

Поступила в редакцию 23.IV.1938 г.

1. ВВЕДЕНИЕ

Феномен Орбели-Гинецинского (1), а именно увеличение высоты сокращений утомленной мышцы под влиянием раздражения симпатического нерва, имеет три особенности, указывающие на гуморальную природу этого явления: 1) эффект наступает не сразу вслед за раздражением нерва, а имеется довольно длинный скрытый период; 2) эффект развивается постепенно, т. е. мышца постепенно увеличивает свои сокращения, и максимум достигается после прекращения раздражения; 3) эффект имеет длительное последствие — мышца продолжает усиленно сокращаться некоторое время после прекращения раздражения симпатического нерва, постепенно уменьшая свои сокращения. Эти особенности позволяют допустить, что усиленная деятельность мышцы связана с образованием некоторого химического вещества при раздражении симпатического нерва. Согласно Loewi (2), Cannon (3), Vaseq (4), Быкову (5) и др., активные вещества, образующиеся при возбуждении симпатической нервной системы, частично поступают в кровяное русло и там могут быть уловлены.

О том, что симпатикомиметическое вещество появляется в сосудах лапки лягушки при раздражении симпатического нерва, впервые было показано в лаборатории проф. К. М. Быкова Некрасовым и Ковалевой (6), затем это же установлено Tiegs (7), Синициным (8) и др. Авторы показали, что перфузат задних лапок лягушки, собранный во время раздражения симпатического нерва и введенный в сосуды утомленной мышцы, оказывает на последнюю то же действие, что и раздражение симпатического нерва. Tiegs (7) и Синицин (8) показали симпатикомиметическое действие этого перфузата и на сердце. Возникает вопрос о химической природе этого вещества. При исследовании химических свойств мышц и перфузатов до и после раздражения симпатического нерва Вержбинская, Михельсон и Стрельцов (9) нашли изменения в буферных свойствах и в распределении орто- и пирофосфатов в мышце, но не обнаружили существенных изменений в этом отношении в перфузате; Стрельцов (10) нашел лишь изменение количества молочной кислоты в перфузате. Гольденберг, Потапова, Ковалева и Несонов (11), применив спектрографический метод исследования, нашли, что перфузат, полученный при раздражении симпатического нерва, обладает более интенсивным поглощением света в ультрафиолетовой области (после 2350 Å), но это исследование не решает вопроса, о характере вещества, а лишь констатирует его появление. Наконец, Tiegs (7) сделал попытку опре-

делить симпатикомиметическое вещество с помощью флюоресценции, но не получил определенных результатов.

Таким образом, мы не имеем данных о химической природе физиологически активных веществ в перфузатах, связанных с раздражением симпатического нерва. Поэтому мною была продолжена работа по спектрографическому исследованию перфузатов.

Проведя ряд исследований с помощью другой спектрографической установки (см. ниже), мы подтвердили данные Е. Э. Гольденберга о том, что в большей части опытов (63%) перфузат после раздражения обладает более интенсивным поглощением в ультрафиолетовой области. Однако мы пришли к выводу, что установить природу появляющегося вещества в такой постановке опытов невозможно по следующим причинам: во-первых, потому, что кривые поглощения не являются характерными для какого-либо вещества (например, адреналина), и, во-вторых, потому, что наблюдаемая разница может быть обусловлена изменением в перфузате количества

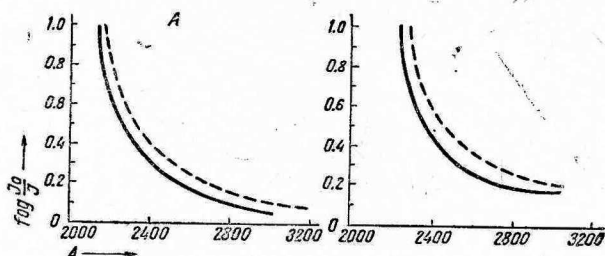


Рис. 1. А—кривые спектров поглощения перфузатов до раздражения (сплошная линия) и во время раздражения (пунктирная линия) п. sympathici; В—кривые спектров поглощения перфузатов при быстром (сплошная линия) и медленном (пунктирная линия) протекании по сосудам

остатков сыворотки вследствие сужения просвета сосудов во время раздражения симпатического нерва.

В самом деле, при значительно замедленном протекании перфузионной жидкости по сосудам во время раздражения симпатического нерва единицей объема этой жидкости отмывается значительно большее количество остатков крови в сосудах. Так как белки сыворотки обладают способностью поглощать ультрафиолетовые лучи, то более интенсивное поглощение света перфузатом после раздражения симпатического нерва можно объяснить накоплением в этом перфузате сыворотки.

Такое предположение подтвердилось в следующем опыте. Если путем уменьшения давления сильно замедлить движение перфузата по сосудам, то такой перфузат обладает более интенсивным поглощением крайней ультрафиолетовой части спектра, чем перфузат, собранный при быстром протекании. Разница в спектрах в этом случае получается такая же, как и разница в спектрах перфузатов, собранных во время раздражения или без раздражения симпатического нерва.

Рис. 1 демонстрирует этот опыт.

Таким образом, уже спектрографические данные наводят на мысль, что разница в перфузатах до и после раздражения симпатического нерва обусловлена различным количеством в них белка (сыворотки).

С другой стороны, уже в работе Некрасова и Ковалевой (6) было замечено, что первые порции перфузатов с заметной на-глаз

примесью крови, полученные до раздражения симпатического нерва, увеличивают сокращения утомленной мышцы, а «симпатикомиметическое» действие перфузата, собранного во время раздражения, выражается лишь в более интенсивном действии по сравнению с ближайшей порцией до раздражения. По данным Кибяжкова (12), все порции перфузатов также обладали аналогичным действием на мышцу, причем это действие ослабевало по мере промывания. Мною были повторены эти опыты, и я также обнаружил, что все порции перфузата, вплоть до порций, полученных после 1,5 часов промывания мышцы без раздражения симпатического нерва, производят на мышцу действие, аналогичное раздражению симпатических нервов; это действие наиболее выражено для перфузатов первых порций с заметной примесью крови, а для следующих порций несколько ослабевает. Перфузат, полученный во время раздражения симпатического нерва, лишь в 2 случаях из 10 обладал несколько более сильным действием по сравнению с порцией, полученной непосредственно до раздражения.

Все это заставило нас исследовать вопрос о том, не имеют ли значения для «симпатикомиметического» свойства перфузатов белок и другие вещества крови, которые хотя и в малых количествах, но остаются при длительном промывании в перфузатах, а также выяснить, изменяется ли количество белка (сыворотки) в перфузате во время раздражения симпатического нерва, имея в виду вышеприведенные спектрографические данные. Это предположение согласовывалось с данными Чукичева (13) о «симпатикомиметическом» действии белков и его сотрудника Михайлова (14), который нашел, что сывортка в малых концентрациях восстанавливает работу утомленной мышцы; Некрасов и Некрасова (16), а затем Купалов (15) установили, что сывортка крови благоприятно влияет на работу мышцы; в цитированной выше работе Tiegs наблюдал, что первые порции перфузата вызывают увеличение деятельности сердца, которое пропадает по мере перфузии. Словом, все эти данные указывали на необходимость изучить значение примесей сыворотки в перфузиях.

2. МЕТОДИКА

От лягушки-донора (препарат Lāwen-Trendelenburg) собирался перфузат задних лапок через каждые 10 минут в отдельные пробирки, которые обозначались, как 1-я, 2-я... и т. д. порции. При собирании 5—7-й порций (через 40—60 минут промывания) отпрепарированный симпатический нерв раздражался индукционным током от катушки du Bois-Reymond силой 10—12 см следующим образом: 3—4 минуты раздражения, 1—2 минуты перерыв, затем снова 3—4 минуты раздражения и 1—2 минуты перерыв, и так от 2 до 4 раз в зависимости от скорости перфузии (которая регистрировалась записью капель на кимографе), чтобы набрать не менее 10 см³ перфузата, который во время раздражения и перерывов собирался в одну пробирку. В это же время готовилась другая лягушка-реципиент по той же методике, но с препаратом *m. gastrocnemius* или *m. sartorius* одной лапки, сухожилия которых присоединялись к изотоническому рычагу с нагрузкой в 10 г. *N. ischiadicus* реципиента раздражался одиночными ударами с частотой 30—35 в 1 минуту. По достижении некоторой степени утомления в ток перфузии этой работающей лапки непосредственно около артериальной канюли при помощи шприца вводился испытуемый перфузат первой лягушки, разведенный кровью (форменные элементы предварительно отцентрифугировались) или адреналин в количестве 4—5 см³. Для учета изменения сосудистых реакций при введении испытуемых растворов или при раздражении симпатического нерва вытекающие капли из венозной канюли реципиента регистрировались на кимографе.

Спектрографические исследования перфузатов донора производились с помощью малого кварцевого спектрографа Hilger E-370 с фотометром той же фирмы Н-156, позволяющим получить кривую поглощения.

Так как спектрограммы перфузатов не позволяют решить вопроса о том, зависят ли изменения кривых от белка сыворотки или других веществ, то для

определения белка в перфузатах (а по нему плазмы) мы пользовались электро-нефелометром, сконструированным проф. Е. Э. Гольденбергом и примененным Гольденбергом и Остроумовой (17), а затем Гольденбергом и Логиновым (18) для определения белка, где и описан этот метод.

Однако, ввиду того что в настоящей работе пришлось иметь дело с очень небольшими количествами белка, мной была усовершенствована методика в сторону ее чувствительности (удлинена кювета) и с этой же целью для коагуляции белка применен наиболее чувствительный реактив, дающий равномерную муть—26% раствор сульфосалициловой кислоты. Таким путем нам удалось количест-

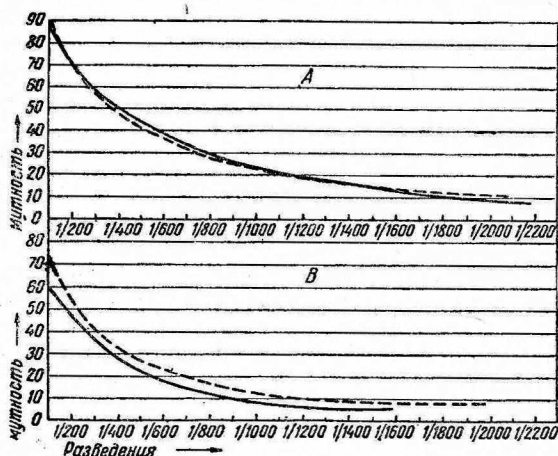


Рис. 2. А — кривая зависимости мутности от количества белка для сыровотки; В — то же для разведенной плазмы. Мутность (ордината) выражена в процентах к исходным величинам — чистый рингер равен 0%, полная непрозрачность равна 100%

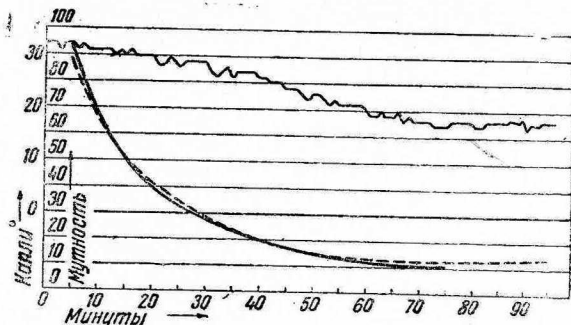
венно определить белок при разведениях сыровотки до 1:1500, значительно превысив границы, достигнутые Rona и Kleinmann (19), Kleinmann (20), Rusznyak (21) при помощи визуального нефелометра (до 1:500).

На рис. 2 представлена зависимость между мутностью, которая регистрируется электронефелометром, и количеством белка (сыровотка и плазма в разных разведениях). Прямая пропорциональность между этими величинами от 1:100 до 1:1500 позволила в дальнейшем пользоваться приведенными кривыми для определения белка в перфузатах.

3. СКОРОСТЬ ПЕРФУЗИИ И СОДЕРЖАНИЕ БЕЛКА В ПЕРФУЗАТАХ

Прежде чем определить количество белка в перфузатах в связи с сосудистой реакцией при раздражении симпатического нерва, не-

Рис. 3. Верхняя кривая—скорость перфузии по каплям в 1 минуту. Нижняя кривая—изменение количества белка в перфузате по мере перфузии



сколько опытов было поставлено с целью изучить, каким образом меняется скорость перфузии и количество белка при длительной перфузии без раздражения нервов.

Рис. 3 демонстрирует этот «фон», на котором в дальнейшем проводились опыты.

На рис. 3 видно, что скорость перфузии несколько уменьшается с течением времени, вероятно, вследствие наступающего отека и сужения сосудов; количество белка в перфузате падает сначала бы-

стро, а затем все медленнее, и, наконец, через 70 минут разница в белке электронефелометрически неуловима, так как количество его весьма незначительно.

Сопоставляя кривые изменения мутности в этом опыте с кривыми пропорциональности мутности и содержания белка в сыворотке (рис. 2, А) и плазмы (рис. 2, В), находим:

Таблица 1

Количество белка в перфузате					По сыворотке	По плазме
Через 10 минут промывания соответствует разведению					1:250	1:100
» 20	»	»	»	»	1:550	1:300
» 30	»	»	»	»	1:800	1:450
» 40	»	»	»	»	1:1 100	1:650
» 50	»	»	»	»	1:1 500	1:800
» 60	»	»	»	»	1:1 700	1:1 000
» 70	»	»	»	»	1:1 800	1:1 200
» 80	»	»	»	»	1:1 900	1:1 300

В дальнейшем изменения белка не улавливаются.

Таким образом, после 50—60 минут промывания количество белка в перфузате уже очень незначительно, но еще вполне электронефелометрически уловимо. Вместе с тем перфузат, собранный в это время, действует на мышцу уже довольно слабо, и поэтому раздражение симпатического нерва производилось в этом пункте, чтобы наиболее контрастно выявить изменение свойств перфузата, связанное с раздражением.

4. ИЗМЕНЕНИЕ БЕЛКА В ПЕРФУЗАТЕ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ СИМПАТИЧЕСКОГО НЕРВА

Для выяснения влияния симпатического нерва на содержание белка в перфузате было поставлено 17 опытов.

Результат представлен в табл. 2.

Таблица 2

	Количество опытов	В % ко всем опытам
Всего опытов	17	100
1. Количество белка не изменилось после раздражения	9	52,9
2. Количество белка незначительно увеличилось после раздражения	5	29,4
3. Количество белка значительно увеличилось после раздражения	3	17,6

Таким образом, могут быть 3 случая влияния раздражения симпатического нерва на количество белка в перфузате: 1) в большинстве случаев оно не отразилось на белке; 2) в 29% опытов имелось незначительное увеличение в пределах от 5 до 10% по мутности;

3) в 3 опытах белок заметно увеличился в пределах от 10 до 20% по мутности.

Рис. 4, 5 и 6 демонстрируют 3 категории наших опытов.

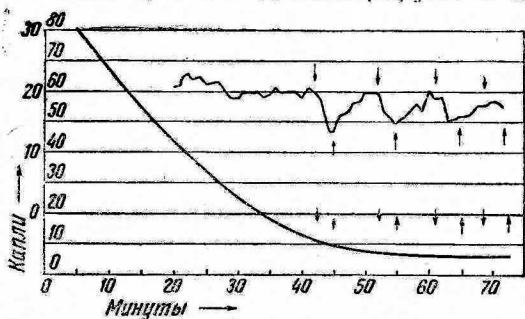


Рис. 4. Верхняя (ломаная) кривая — скорость перфузии по количеству капель в 1 минуту. Нижняя (сплошная) кривая — количество белка в течение перфузии по мутности

Рис. 5. Обозначения те же, что на рис. 3

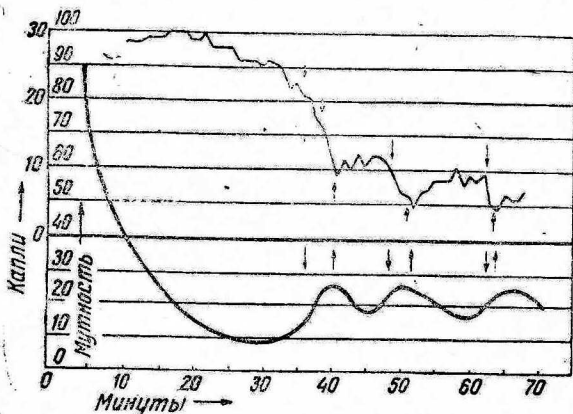
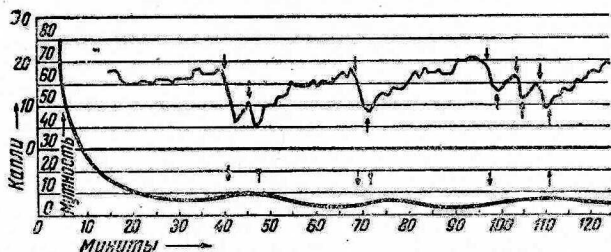


Рис. 6. Обозначения те же, что на рис. 3

5. ДЕЙСТВИЕ РАЗВЕДЕННОЙ СЫВОРОТКИ И ПЛАЗМЫ КРОВИ НА УТОМЛЕННУЮ МЫШЦУ

Для выяснения действия сыворотки и плазмы крови на утомленную мышцу лягушки реципиенту вводилась сыворотка или плазма крови в разведениях 1:100, 1:200, 1:300... и т. д. до 1:3000, т. е. во всем диапазоне концентраций, при которых они находятся в перфузате, согласно нашим исследованиям, как до, так и после раздражения симпатического нерва, начиная с самых первых порций перфузии.

Во всех опытах (10 опытов) мы получили отрицательный результат — ни плазма, ни сыворотка в этих разведениях не вызвали эффекта на утомленной мышце.

На рис. 7 представлен один из опытов. В пунктах 1, 2, 3, 4 и 5 введена плазма в разных разведениях. Как видно из рисунка, усиления сокращений мышцы нет.

Так как возбудимость симпатического нерва и чувствительность утомленной мышцы или нервных окончаний к гуморальным факторам весьма различны у разных лягушек и зависят от времени года вплоть до полного отсутствия таковых, то в каждом опыте проводилась чувствительность реципиента путем раздражения симпатического нерва (на рис. 7, *Sy*) как до введения плазмы, так и после введения, а затем с этой же целью вводился адреналин как симпатикомиметическое вещество. Из кимограммы видно, что мышца хорошо отвечает на эти воздействия, следовательно, отсутствие реакции при введении плазмы не является случайностью.

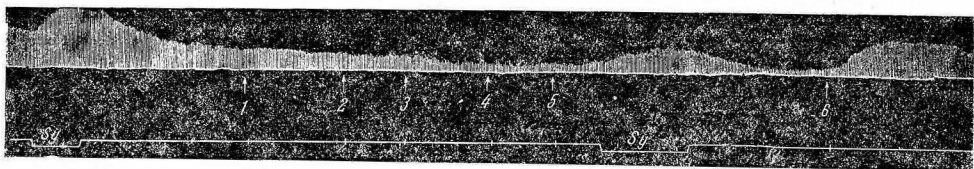


Рис. 7 Кимограмма утомленной мышцы. *Sy*—раздражение симпатического нерва 1, 2, 3, 4, 5 (°)—введение 4 см³ плазмы в разведениях 1:1 600, 1:400, 1:200, 1:100, 1:3 200; 6 (°)—введение 4 см³ адреналина 1:10 000

На рис. 8 представлено испытание действия разведенной плазмы (1, 2) перфузата, полученного до (4) и после (3) раздражения симпатического нерва, адреналина (5) и эффекта от раздражения симпатического нерва на одной и той же мышце с учетом сосудистой реакции при этом. Из кимограммы следует, что: 1) плазма кро-

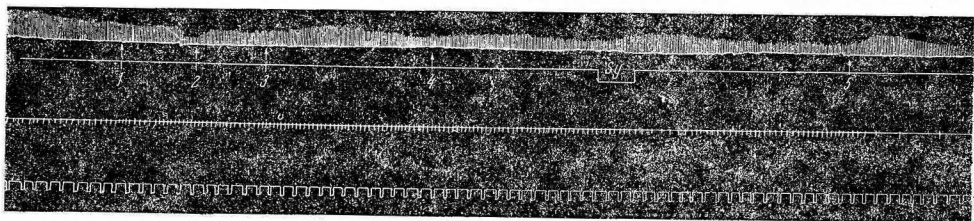


Рис. 8. Кимограмма утомленной мышцы. 1, 2 — введение 4 см³ плазмы в разведениях 1:500 и 1:1 000; 3 — введение 4 см³ перфузата, полученного до раздражения симпатического нерва; 4 — введение 4 см³ перфузата, полученного до раздражения симпатического нерва; 5 — введение 4 см³ адреналина 1:1 000 000; *Sy* — раздражение симпатического нерва.

Первая снизу линия — время, равное 15 секундам; вторая линия — регистрация капель протекающего в сосудах мышцы рингера; третья линия — сигнальная

ви не обладает действием; 2) перфузат, полученный при раздражении симпатического нерва, снимает утомление несколько интенсивнее, чем перфузат до раздражения; 3) адреналин и раздражение симпатического нерва снимают утомление. Кроме того, сосуды суживаются лишь при введении адреналина и при раздражении симпатического нерва, но не суживаются при введении перфузатов. Отсюда можно заключить о том, что физиологически активным веществом перфузатов является не адреналин.

6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Та часть опытов, в которых не отмечалось увеличения белка в перфузатах при раздражении симпатического нерва, не требует об-

суждения. Какова же причина увеличения белка в перфузате в другой части опытов?

Едва ли можно предположить, что раздражение симпатического нерва изменяет проницаемость сосудов для белков мышцы. Наиболее вероятной причиной является изменение скорости протекания рингера по сосудам при раздражении нерва, вследствие чего перфузатом «захватывается» в единицу времени на единицу объема относительно большее количество остатков крови. Это подтверждается тем, что увеличение белка в перфузате происходит лишь в том случае, если раздражение сопровождается сильным сужением сосудов и сильным замедлением тока жидкости.

Что остатки крови действительно имеются в это время в сосудах, мы установили на предварительных опытах, где белок и эритроциты констатировались в перфузате после 1,5 часов перфузии.

Однако серия опытов с разведенной кровью отчетливо показала, что физиологическая активность перфузата не зависит от примеси крови в нем. Следовательно, в рингере, протекающем по сосудам лапки лягушки, появляются физиологически активные вещества, которые 1) либо отличны от составных частей крови, 2) либо являются веществами, входящими в состав крови, но не уловимы в ней ввиду их малой концентрации, а в перфузате накапливаются в значительном количестве, вымываясь рингером из мышц. Мы склонны считать, что второе предположение наиболее вероятно, так как еще Krogh (24) показано, что при перфузии рингером сосуды значительно расширяются, проницаемость их сильно возрастает, а следовательно, создаются условия для интенсивного выхода ряда веществ из мышцы в сосуды. Во всяком случае этим активным веществом не является белок, постоянно содержащийся в перфузате, как показали наши прямые опыты с определением белка в перфузате и воздействием последнего на утомленную мышцу.

К этим активным веществам нельзя также отнести адреналин, как это предполагает Tiegs (7) даже в том случае, если мы имеем перфузат, полученный во время раздражения симпатического нерва. Автор судил о сходстве адреналина и перфузата, полученного во время раздражения симпатического нерва, только по эффекту на утомленной мышце и изолированном сердце. Между тем отсутствие сосудосуживающего действия перфузата (рис. 8) указывает на малую вероятность присутствия в нем адреналина¹.

Кроме того, мы только в 20% опытов наблюдали усиленное действие на мышцу перфузата, полученного при раздражении симпатического нерва. Мы склонны объяснить это расхождение с данными Tiegs (7), Некрасова и Ковалевой (6), а также и Синицина (8) различиями в методике: Некрасов и Ковалева собирали перфузат под вазелин, а Tiegs и Синицин проводили перфузат из донора к реципиенту по кровеносным сосудам.

Наконец, в свете наших данных едва ли можно согласиться с мнением Гедевани (23), который объясняет феномен Орбели-Гинецинского улучшением кровообращения (открытием новых капилляров и притоком свежей крови) под влиянием раздражения симпатического нерва. Я ни разу не наблюдал, чтобы даже в самом начале раздражения нерва происходило ускорение протекания перфузата, что было

* Когда наша работа была закончена, Кибяков на VI Съезде физиологов (Сборник докладов, стр. 198) доложил о том, что физиологически активные вещества перфузатов поперечнополосатой мышцы лягушки способны улетучиваться из перфузата с парами воды. Следовательно, наши данные о значении составных частей крови совпали с данными Кибякова.

бы необходимо при улучшении тока в сосудах и открытии новых капилляров, как это утверждает Гедевани (23). Приток же свежей крови в капилляры, как показали наши опыты, также не имеет значения.

ВЫВОДЫ

1. По мере перфузии поперечнополосатой мышцы лапки лягушки количество белка в перфузате постепенно уменьшается, но не исчезает вполне даже к 70—80 минутам перфузии, соответствуя в это время разведению сыворотки 1:1 200—1 500. Скорость протекания по мере перфузии замедляется. Белок в перфузате изучался методом определения весьма малых количеств белка в разведенной сыворотке (до 1:1 000) электронефелометрическим путем.

2. При раздражении симпатического нерва во время перфузии количество белка (остатков крови) в перфузате увеличивается в том случае, если наступает значительное сужение сосудов и замедление тока жидкости. Последнее является и причиной увеличения белка в перфузате при раздражении нерва.

3. Перфузат поперечнополосатой мышцы лягушки, полученный без какого-либо раздражения нервов, обладает способностью усиливать сокращения утомленной мышцы.

4. Кровь и сыворотка в концентрациях с 1:100 до 1:3 000, т. е. в тех концентрациях, при которых она находится в перфузате, не обладает способностью усиливать сокращения утомленной мышцы.

5. Физиологическая активность перфузата поперечнополосатой мышцы лягушки обусловлена не белками крови, а также, вероятно, и не адреналином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орбели Л. А., Сборник, посвященный 75-летию ак. И. П. Павлова, 1924 г. Лекции по физиол. нервн. системы, 1934.—2. Loewi O., Pflüg. Arch., 189, 239, 1921, 193, 201, 1921; 203, 408, 1924; 203, 361, 1924.—3. Cannon W., Annals of intern. Med., VI, No. 8, 1933; Физиол. журн. СССР, 21, 1936.—4. Bacc Z. M., Arch. int. Physiol., 36, 167, 1933; Ergebn. Physiol. u. Exp. Pharm., 37, 1935.—5. Быков К. М., Сборник «Опыт исследования нервно-гуморальных связей», под ред. проф. К. М. Быкова, ВИЭМ, 1937.—6. Некрасов П. А. и Ковалева Г. А., Физиол. журн., 18, 398, 1935; Сборник «Опыт исследов. нервно-гуморальных связей», под ред. проф. К. М. Быкова, 1937, ВИЭМ.—7. Tiegs O. W., Proc. of the Roy Soc., 116, 351, 1935.—8. Синицин Н. П., Физиол. журн., 19, 1060, 1935.—9. Борсук, Вержбинская, Михельсон и Стрельцов, Физиол. журн., 17, 474, 1935.—10. Стрельцов, Журн. exper. биол. и мед., 27, 1928.—11. Гольденберг Е. Э., Ковалева Г. А., Несонов Г. И., Потапова В. М., Сборник «Опыт исслед. нервно-гуморальных связей», под ред. проф. К. М. Быкова, ВИЭМ, 1937.—12. Кибаков А. В., Труды Тат. ин-та теорет. и клин. мед., вып. 2, стр. 141, 1935.—13. Чукичев И. П., Проблема белка в физиологии, стр. 165, Москва, 1936.—14. Михайлов, Труды лабор. по изуч. белка, III, 1932 (цитир. по Чукичеву «Пробл. белка в физиол.»).—15. Купалов П. С., Сборник докладов VI Всесоюзн. съезда физиол., 110, 1937.—16. Некрасов П. А. и Некрасова Н. В., Физиол. журн., 21, 519, 1936.—17. Гольденберг Е. Э. и Остроумова В. А., Физиол. журн., 21, 1936.—18. Гольденберг Е. Э. и Логинов А. В., Физиол. журн., 22, 204, 1937.—19. Rona P. u. Kleinmann H., Bioch. Ztschr., 140, 461, 1923.—20. Kleinmann H., Bioch. Ztschr., 137, 144, 1923.—21. Rusznayak S., Bioch. Ztschr., 144, 147, 1924.—22. Гедевани Д., Физиол. журн., 16, 484, 1933; 19, 1042, 1935; Труды физиол. ин-та им. Бериташвили, 2а, 167, 1936.—23. Handovsky u. Reusz, Arch. Exp. Pathol. u. Pharm., 138, 143, 1928.—24. Крэг А., Анатомия и физиология капилляров, М., 1927.

ÜBER DIE PHYSIKALISCH-CHEMISCHEN EIGENSCHAFTEN UND DIE PHYSIOLOGISCHE AKTIVITÄT VON PERFUSATEN DES QUERGESTREIFTEN FROSCHMUSKELS

A. M. Logino^w

Aus d. Physikalisch-chemischen Laboratorium
(Leiter: Prof. Goldenberg), Abt. f. allgemeine
Physiologie (Vorst: Prof. K. M. Bykow) der Lenin-
grader Filiale des Instituts f. experimentelle
Medizin der UdSSR

1. Während der Perfusion der quergestreiften Beinmuskeln des Frosches nimmt der Gehalt des Perfusats an Eiweiss allmählich ab. Doch schwindet das Eiweiss sogar nach 70—80 Minuten nicht vollständig aus der abfliessenden Flüssigkeit, deren Eiweissgehalt zu dieser Zeit einer Serumverdünnung von 1:1200—1:1500 entspricht. Die Geschwindigkeit der Durchströmung nimmt mit der Zeit ab. Der Eiweissgehalt des Perfusats wurde mittels einer recht bequemen elektronephelometrischen Methode untersucht, die Verf. zur Bestimmung sehr kleiner Eiweissmengen in verdünntem Serum (bis 1:1000) ausgebaut hat.

2. Bei Reizung des N. sympathicus während der Perfusion steigt die Eiweissmenge (Blutreste) im Perfusat an, falls eine beträchtliche Gefässkontraktion und Verlangsamung der Durchströmung stattfindet. Letzteres ist als die Ursache der Zunahme des Eiweissgehalts im Perfusat bei Reizung des Nerven zu betrachten.

3. Perfusat von quergestreiften Froschmuskeln, genommen ohne jegliche Nervenreizung, vermag die Kontraktionen des ermüdeten Muskels zu verstärken.

4. Blut und Serum in Konzentrationen von 1:100 bis 1:3000, d. h. in den Konzentrationen, in denen sie im Perfusat enthalten sind, vermögen nicht die Kontraktionen des ermüdeten Muskels anzuregen.

5. Die physiologische Wirksamkeit des Perfusats von quergestreiften Froschmuskeln ist nicht durch Bluteiweiss bedingt, wahrscheinlich auch nicht durch Adrenalin.

ВЛИЯНИЕ АДРЕНАЛИНА И ТИРОКСИНА НА ПОГЛОЩЕНИЕ
КИСЛОРОДА СИМПАТИЧЕСКИМ УЗЛОМ*В. М. Потапова*

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

Поступила в редакцию 28.IV.1938 г.

В литературе очень мало освещен вопрос об окислительных процессах в изолированных симпатических ганглиях. Насколько мне известно, отсутствуют какие-либо данные и о потреблении кислорода ганглиями под влиянием тироксина и адреналина, хотя по вопросу о влиянии этих веществ на другие изолированные ткани существует довольно большая, но разноречивая литература. Так, Гордон на изолированных тканях наблюдал повышение окислительных процессов под влиянием адреналина, причем это повышение увеличивалось после прибавления сыворотки к раствору Ringer, в котором находилась ткань. Hodel (1) исследовал, каким веществам в сыворотке можно приписать подобное действие, однако его подробные исследования выяснили только некоторые условия их действия, сама же природа веществ осталась неясной. Изменения в дыхании мышцы при инъекции адреналина животному наблюдал Шатенштейн (2) и нашел, что адреналин повышал дыхание мышцы *in vitro* на 18—78%. Аналогичные данные были получены Ahlgren (3) на изолированной мышце при действии адреналина в концентрациях 10^{-7} — 10^{-14} . Химическая сторона действия адреналина изучалась в работе Blix (4), причем им показано, что адреналин действовал как катализатор окислительных процессов, в частности, при дезаминировании аминокислот. Все эти данные согласуются с нашими представлениями об адреналине как веществе, повышающем окислительные процессы в организме. Однако другие авторы не наблюдали такого действия адреналина на дыхание тканей, а некоторые, наоборот, отмечали даже угнетение окислительных процессов. Так, Reinwein и Singer (5) нашли, что адреналин в концентрации свыше 10^{-5} вызывает задержку в поглощении кислорода переживающими клетками печени, а при более низких концентрациях не оказывает вообще никакого действия на этот процесс. Ahlgren (3) также показал задержку в поглощении кислорода изолированной мышцей лягушки при действии адреналина в концентрациях выше 10^{-7} . Вопрос о влиянии тироксина на дыхание изолированных тканей изучался многими авторами, но действие его на окислительные процессы в симпатических узлах совершенно не выяснено, что представляет особенный интерес в связи с работами Abderhalden и Wertheimer (6). Эти авторы, исследуя газообмен крыс, нашли что тироксин влияет на клеточный обмен через симпатическую нервную систему, Reinwein и Singer (5), Rohrer (7), Марков (8) и др. на переживающих клетках печени получили увеличение потребления кислорода под влиянием тироксина. Такие же результаты получил Day (9), исследуя дыхание изолированных мышц щенят, которым

предварительно ежедневно вводились большие дозы тироксина. По данным Harmann (10), тироксин в высоких концентрациях тормозит окислительные процессы в мышцах животных (кролики, кошки, морские свинки и др.), а в более слабых концентрациях повышает. Уже из приведенного краткого обзора видно, насколько разноречивы имеющиеся данные; поэтому мы поставили себе целью провести ряд опытов, которые позволили бы нам составить свое собственное мнение и прийти к тем или иным выводам.

МЕТОДИКА

Методика наших опытов была такова. Измерение количества кислорода, поглощаемого изолированными симпатическими узлами, производилось в микропирометре — приборе, сконструированном по типу прибора Тунберга-Винтерштейна в видоизменении Гольденберга. Исследуемая ткань помещалась в небольшой замкнутый сосудик, который с помощью трехходового крана соединялся с тонким градуированным капилляром. Уменьшение давления в этом сосуде, вследствие поглощения кислорода воздуха тканью, вызывало движение мениска жидкости (керосина) в капилляре, что давало возможность судить об объеме поглощаемого кислорода. Выделяемый тканью углекислый газ связывался 3—5% раствором едкой щелочи (KOH или NaOH). Для создания в среде, окружающей ткань, равномерной и постоянной температуры в 38,0° служил водяной термостат с термометром, терморегулятором и мешалкой. Опыты ставились преимущественно на кошках и в некоторых случаях на мышах. Экстирпация верхних шейных симпатических узлов у кошек проводилась под смешанным эфирно-хлороформным наркозом. Кусочки печени и селезенки у мышей брались без наркоза. В первой серии опытов мы выясняли вопрос о поглощении кислорода изолированными узлами при непосредственном действии раствора тироксина или адреналина, для чего эти растворы вводились через пипетку в сосуд, где находились узлы, чем достигалось смачивание ткани; в других случаях узлы предварительно выдерживались в соответствующем растворе. В другой серии опытов животному подкожно вводился раствор адреналина или тироксина, и через определенные промежутки времени узлы извлекались, после чего определялось их дыхание. До опыта ткань всегда выдерживалась в теплом растворе Рингера в течение 10—15 минут, причем в большей части опытов узлы находились в стаканчике прибора на фильтровальной бумажке, смоченной рингером. Действие адреналина изучалось только на симпатических узлах, а действие тироксина, кроме того, на печени и селезенке.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Все приведенные ниже данные выражают количество кубических миллиметров кислорода, поглощенного 1 г ткани за 1 час опыта. Пользуясь изложенной выше методикой, мы получили результаты, представленные в следующих таблицах. Выводы, сделанные на основании материала, представленного в табл. 1, говорят о том, что поглощение кислорода симпатическими узлами в норме колеблется в пределах 138—220 мм³. Среднее из всех опытов составляет 170 мм³. В работе, посвященной исследованию окислительных процессов в симпатических узлах, Гольденберг получил среднее поглощение кислорода около 220 мм³, что приблизительно совпадает с приведенными в табл. 1 данными.

Анализируя представленные в табл. 1 результаты опытов, полученные при действии адреналина *in vitro*, нужно сказать, что эти данные так разноречивы, что не позволяют сделать какого-либо определенного вывода. Так, из 14 опытов 5 дают повышение потребления кислорода узлами, а в остальных мы наблюдаем понижение поглощения кислорода. Исключение составляет один опыт, в котором никаких изменений в дыхании под влиянием адреналина обнаружено не было.

Таблица 1. Влияние адреналина на поглощение O_2 изолированными симпатическими узлами

№ опыта	Поглощение O_2 в мм ³		Уменьшение поглощения O_2	Увеличение поглощения O_2	Концентрация адреналина
	I норма	II после адреналина			
1	139,7	105,6	34,1	—	3 капли 1:100 000
2	158,4	189,2	—	30,8	3 » 1:100 000
3	140,8	166,1	—	25,3	3 » 1:100 000
4	140,8	137,5	3,3	—	3 » 1:100 000
5	171,6	157,3	14,3	—	3 » 1:50 000
6	257,0	—	—	—	3 » 1:50 000
7	162,8	100,0	62,8	—	3 » 1:50 000
8	146,3	141,0	5,3	—	Узлы в растворе адреналина 1:10 000
9	139,7	125,0	14,7	—	» » » 1:10 000
10	176,0	133,1	42,9	—	» » » 1:10 000
11	212,0	—	—	—	» » » 1:10 000
12	184,0	222,2	—	38,2	» » » 1:1 000 000
13	138,6	171,6	—	33,0	» » » 1:1 000 000
14	171,6	220,0	—	48,4	» » » 1:1 000 000
15	220,0	187,0	33,0	—	» » » 1:1 000 000
16	156,2	156,2	—	—	» » » 1:1 000 000
Среднее	170,0	157,9	—	—	—

Таблица 2. Влияние адреналина на поглощение O_2 симпатическими узлами после инъекции

№ опыта	Доза адреналина в см ³ (0,1%)	Поглощение O_2 в мм ³
1	5	246,4
2	6	281,6
3	6	312,4
4	7	266,2
5	7	330,0
6	8	253,0
7	8	316,8
8	7	341,0
9	8	349,8
10	15	332,2
11	16	302,5
12	16	333,3
13	21	303,6
14	21	300,3
15	18	377,3
16	0,3	400,4
17	0,3	260,0
Среднее		312,0 мм ³

В опытах, приведенных в табл. 2, исследовалось влияние адреналина на поглощение кислорода симпатическими узлами *in vivo*, т. е. после предварительной инъекции адреналина животному. Сравнивая эти данные с результатами опытов, приведенных в табл. 1, можно сделать вывод, что адреналин повышает потребление кисло-

рода узлами. Так, если среднее количество поглощенного узлом кислорода составляет 170 мм^3 , то при инъекции адреналина животному *in vitro* наблюдается повышение потребления O_2 на 83,5%.

На основании этого можно сказать, что стимулирующее действие адреналина на общий обмен, обнаруженное в работах многих авторов, сопровождается повышением окислительных процессов в самой нервной ткани и, в частности, в симпатических ганглиях. Наконец, в связи с нашими представлениями о химической передаче возбуждения возникает еще интересный вопрос: не может ли повышенный обмен в узле стоять в связи с выделением в кровь веществ, являющихся факторами гуморальной передачи возбуждения. Если это так, то в таком случае эти вещества, выделяющиеся из узла, служили бы дальнейшим стимулом к возбуждению. Такое предположение можно найти также в работе Гольденберга, Несонова, Ковалевой и Потаповой при исследовании некоторых перфузионных жидкостей.

Возвращаясь к анализу результатов наших опытов, необходимо отметить, что тироксин и адреналин, введенные животному *in vivo* (табл. 2 и 4), заметно повышают поглощение кислорода изолированными узлами. При условии же их действия *in vitro* мы такого эффекта не наблюдали (табл. 1). Этот факт обращает на себя внимание, хотя разъяснение его представляет затруднения. Можно предположить, что стимулирующее действие адреналина на окислительные процессы в нервных клетках *in vivo* зависит еще и от различных нервно-гуморальных влияний, вследствие чего, благодаря нарушению связи организма с тканью в опытах *in vitro*, нам не удалось получить ожидаемого эффекта. Повидимому, также здесь имели значение и физические условия, как-то: отсутствие тока крови, наличие оболочек узла и др. Далее, при анализе изложенного материала обращает на себя внимание еще следующее, на первый взгляд как бы непонятное явление. Воздействуя на изолированные узлы различными количествами адреналина (от 5 до 20 см^3 0,1% раствора), мы получили приблизительно одинаковый для всех опытов эффект. Основываясь на опытах Ольнянской, наблюдавшей, что действие различных доз адреналина оказывается различным только спустя 3—4 часа, можно сделать некоторые попытки объяснить эти факты. Вероятно, и мы, изучая действие адреналина за промежуток времени только в 1—2 часа, не наблюдали, вследствие этого, влияния различных доз. Изучая действие тироксина на изолированные узлы, мы заметили также разницу в поглощении кислорода тканью при сравнении опытов *in vitro* и *in vivo*.

Результаты опытов с тироксином приведены в табл. 3 и 4.

Сравнивая результаты опытов табл. 1 и 4, можно сказать, что тироксин вызывает повышение окислительных процессов в симпатическом узле. Если в норме мы имеем среднее поглощение кислорода 170 мм^3 , то при действии тироксина оно повышается в среднем до $269,6 \text{ мм}^3$, что составляет прирост 58,5%. Работами многих авторов также установлено, что повышающее обмен действие тироксина осуществляется через симпатическую нервную систему, в связи с чем повышение окислительных процессов в самой нервной ткани приобретает еще больший интерес. Кроме основных опытов с симпатическими узлами, мы поставили еще несколько ориентировочных опытов на переживающей ткани печени и селезенки.

В табл. 5 приведены полученные данные.

Данные опытов, приведенные в табл. 5 и 6, показывают, что ткань селезенки в условиях опыта *in vitro* поглощает 203 мм^3 кислорода, при действии же тироксина, как это видно из данных табл. 5,

Таблица 3. Влияние тироксина на поглощение O_2 изолированными симпатическими узлами

№ опыта	Поглощение O_2 в мм ³		Уменьшение поглощения	Увеличение поглощения	Концентрация тироксина
	I норма	II после тироксина			
1	—	221,0	—	—	1:10 000
2	—	220,0	—	—	1:1 000
3	172,7	198,0	—	25,3	1:1 000
4	207,9	154,0	53,9	—	1:1 000
5	—	145,2	—	—	1:100
6	—	220,0	—	—	1:10 000
7	185,9	240,9	—	55,0	1:1 000
8	211,2	200,2	11,0	—	1:100
9	132,0	127,8	4,2	—	1:1 000
10	155,1	148,5	6,6	—	1:1 000
11	—	242,0	—	—	1:5 000
12	198,0	155,1	42,9	—	1:5 000
13	—	242,0	—	—	1:5 000
Среднее	174,9	191,2	—	—	—

Таблица 4. Влияние тироксина на поглощение O_2 изолированными симпатическими узлами после инъекции

№ опыта	Доза тироксина в мг	Поглощение O_2 в мм ³
1	0,75	242,0
2	0,50	334,4
3	0,75	371,0
4	0,50	238,7
5	0,75	288,2
6	0,75	260,7
7	0,50	213,4
8	0,70	209,0
Среднее		269,6 мм ³

Таблица 5. Влияние тироксина на поглощение O_2 изолированной селезенкой мыши

№ опыта	Поглощение O_2	Продолжительность действия тироксина в минутах	Ткань до опыта выдерживалась в растворе тироксина при концентрации
1	55	20	1:100
2	269,8	20	1:100
3	196,9	15	1:100
4	147,4	12	1:100
5	380,6	15	1:1 000
Среднее	209 мм ³	—	—

Таблица 6. Влияние тироксина на поглощение O_2 изолированной печенью мыши

№ опыта	Поглощение O_2 в мм ³	Продолжительность действия тироксина в минутах	Ткань до опыта выдерживалась в растворе тироксина при концентрации
1	214,0	—	1:100
2	193,6	40	1:100
3	190,0	40	1:100
4	159,5	45	1:1 000
5	245,3	40	1:1 000
6	177,0	50	1:10 000
7	217,0	40	1:10 000
8	190,3	20	1:100
Среднее	198,2 мм ³	—	—

количество потребляемого ею кислорода составляет 209,9 см³. На основании этого можно сказать, что тироксин заметно не влияет на окислительные процессы изолированной ткани селезенки.

Опыты, поставленные с изолированной печенью мыши, приведены в табл. 6. Если среднее количество кислорода, поглощаемого изолированной тканью печени, составляет 162,4 мм³, то при действии тироксина оно возрастает, по средним данным, до 198,3 мм³, что составляет прирост 22,1%.

ВЫВОДЫ

1. Введение животному (кошке) под кожу 0,1% раствора адреналина в количестве 0,1—8,5 см³ на 1 кг веса повышает поглощение кислорода изолированными симпатическими ганглиями. Это повышение видно на всех без исключения поставленных опытах и по сравнению с нормой в среднем составляет прирост в 83,5%.

2. Подкожное введение животному тироксина из расчета 0,25 мг на 1 кг веса дает повышение поглощения кислорода в среднем на 58,5%.

3. При действии адреналина и тироксина непосредственно на изолированные шейные симпатические ганглии обнаружить *in vitro* увеличение потребления кислорода не удастся.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alois Hodel, *Bioch. Ztschr.*, 268, 285, 1934.—2. Шатенштейн, *Арх. биол. наук*, 15, 71, 1935.—3. Gunnar Ahlgren, *Skand. Arch. Physiol.*, 47, 275, 1926.—4. Blix, *Skand. Arch. Physiol.*, 53, 1926.—5. Reinwein u. Singer, *Bioch. Ztschr.*, 197, 152, 1928.—6. Abderhalden u. Wertheimer, *Pflüg. Arch.* 216, 627, 1927.—7. Rohrer, *Bioch. Ztschr.*, 145, 154, 1924.—8. Markoff, *Beitr. path. Anat. und Path.*, 94, 377—388, 1935.—9. Day, *Amer. Journ. Physiol.*, 105, 518, 1933.—10. Harman, *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.*, 180, 167—182, 1936.

EFFET DE L'ADRÉNALINE ET DE LA THYROXINE SUR L'ABSORPTION D'OXYGÈNE PAR LE GANGLION SYMPATHIQUE

V. M. Potapova

Laboratoire de Chimie physique (Chef: Prof. E. E. Goldenberg), Section de Physiologie générale (Chef: Prof. C. M. Byk v), Succursale de Léninegrad de l'Institut de Médecine expérimentale de l'URSS

L'auteur étudia l'influence de l'adrénaline et de la thyroxine sur l'absorption d'oxygène par les ganglions sympathiques. La quantité d'oxygène consommée par le tissu ganglionnaire fut mesurée dans un appareil microrespirométrique construit d'après le principe Thunberg-Winterstein. L'effet de l'adrénaline fut étudié sur les ganglions sympathiques du chat; en surplus, on examina l'effet de la thyroxine sur les tissus hépatique et liénal survivants de la souris blanche.

Les résultats suivants furent obtenus:

1. La consommation d'oxygène par les ganglions sympathiques isolés est augmentée à la suite de l'injection hypodermique d'une solution à 0,1% d'adrénaline à raison de 0,1 à 8,5 cm³ par kg du poids de l'animal (chat). Cette augmentation équivaut en moyenne à 83,5 pour cent de la valeur normale.

2. L'injection hypodermique de thyroxine à raison de 0,25 mg par kg résulte en une augmentation de la consommation d'oxygène comportant 58,5 pour cent en moyenne.

3. On n'observe aucune augmentation de la consommation d'oxygène à la suite de l'action immédiate de l'adrénaline ou de la thyroxine *in vitro* sur les ganglions sympathiques cervicaux isolés.

ВЛИЯНИЕ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА РЕГУЛЯЦИЮ ТЕПЛА В ОРГАНИЗМЕ

СООБЩЕНИЕ I. ОПЫТЫ НА СОБАКАХ

Р. П. Ольнянская и А. Д. Слоним

Из лаборатории по изучению газообмена (зав.
А. Д. Слоним) отдела общей физиологии (зав.—
проф. К. М. Быков) ВИЭМ, Ленинград

Поступила в редакцию 28.IV.1938 г.

Влияния коры головного мозга на процессы регуляции тепла в организме привлекли за последние годы значительное внимание исследователей. Работами Синельникова, Hammauda, Пшонника, Александрова, Нестеровского и Слонима, Царевой показано несомненное влияние корковых импульсов на уровень температуры тела и на процессы физической терморегуляции.

Явления же химической терморегуляции оставались совершенно неизученными с этой стороны.

Настоящая работа имела целью установить роль импульсов, идущих с коры головного мозга, в явлениях регуляции тепла и обмена в организме при изменениях температуры внешней среды.

Опыты ставились на 3 нормальных собаках-самцах весом 16, 17,5 и 22 кг и на 1 собаке весом 16,5 кг, у которой была удалена щитовидная железа при сохранных паращитовидных железах. Газовый обмен изучался по методу Douglas-Haldane. Предварительно собаки были приучены лежать совершенно неподвижно в течение 5—6 часов и дышать через маску с вентилями Lowen. Температура тела измерялась максимальным термометром *per rectum*. Опыты ставились следующим образом. Через 17—18 часов после кормления (собаки кормились 1 раз в сутки) животное приводилось в лабораторную комнату, температура воздуха которой всегда равнялась 15—16° (нейтральная комната). После определения основного обмена и температуры тела в этом помещении подопытное животное переводилось в другую, специальную комнату, температура воздуха которой была +20°—+22° или +9°—+10° в зависимости от хода опытов. Сразу по приводе животного в эту специальную комнату у него определялись обмен и температура тела, после чего животное оставалось лежать в этой комнате в течение 5 часов, т. е. до конца опыта. Определение основного обмена и измерение температуры тела у животного производились каждый час на протяжении всего опыта. Опыты ставились ежедневно. Первая серия опытов проводилась в «теплой» комнате, т. е. при температуре +20°—+22°, и продолжалась от 10 до 15 опытных дней. Вторая серия опытов проводилась в той же комнате, но при температуре +9°—+10°. Третья серия опытов проводилась опять в той же комнате, но температура воздуха равнялась теперь +20°—+22° и т. д. Таким образом, «тепло» и «холод» чередовались.

Как видно из прилагаемой табл. 1, в которой приведены данные одной собаки, и рис. 1, 5-часовое пребывание собаки при температуре +20°—+22° дает постепенное снижение уровня потребления O_2 , легочной вентиляции и температуры тела от начала к концу опыта. При пребывании же в комнате при температуре, равной +10°, как видно из табл. 2 и рис. 2 (данные той же собаки), развивается постепенное повышение обмена и температуры тела, достигая максимума на 4-м часе наблюдений. Эта типичная реакция на пребывание в «теплой» или в «холодной» комнате не остается постоянной после многократных ежедневных опытов. Так, после 10 опытных дней пребывания животного в «тепле», т. е. при температуре 20°—22°, при которой животное дает характерную реакцию обмена и температуры тела на «тепло», поставленный на следующий день опыт на

животном в комнате при температуре $+10^{\circ}$, не показывает картины, характерной для холода, а дает реакцию, имевшую место в предыдущие «тепловые» дни, т. е. снижение уровня потребления O_2 , легочной вентиляции и температуры тела (табл. 1 и рис. 1). Извращенная

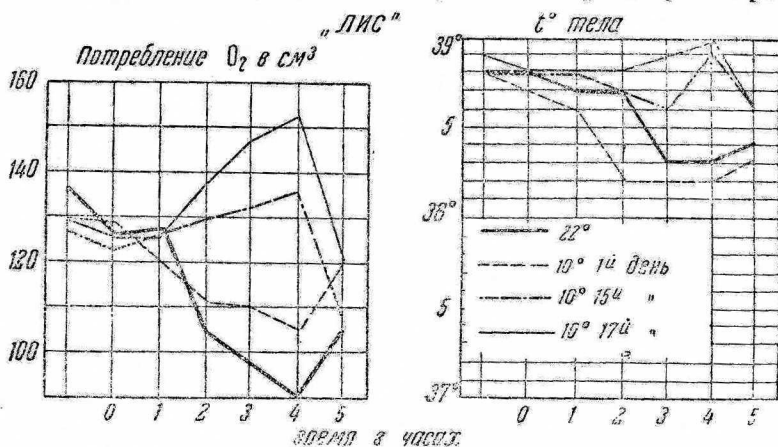


Рис. 1. Изменение потребления O_2 и температуры тела у собаки при температуре $+22^{\circ}$ и $+10^{\circ}$

реакция в «холодной» комнате держится в течение нескольких последующих 5—8 опытных дней и лишь постепенно переходит в типичную реакцию, характерную для «холода» при $+10^{\circ}$. Наоборот, после многократного пребывания подопытного животного в помещении, температура воздуха которого равнялась $+10^{\circ}$, последующее помещение животного в «теплую» комнату ($+20^{\circ}$ — $+22^{\circ}$) дает ре-

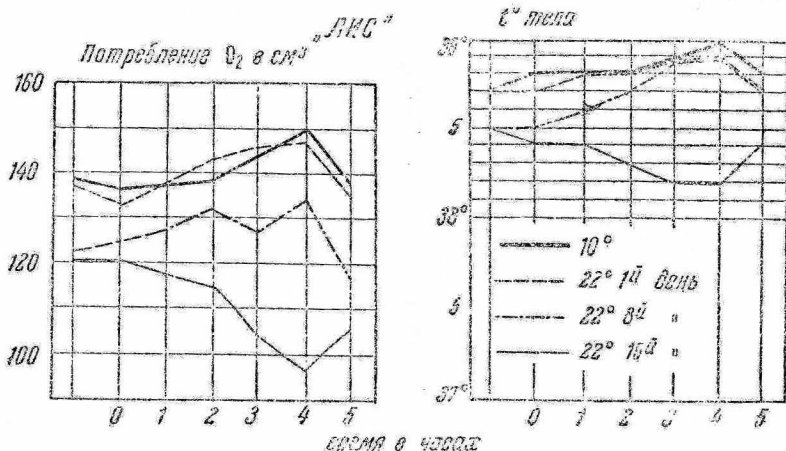


Рис. 2. Изменение потребления O_2 и температуры тела у собаки при температуре $+10^{\circ}$ и $+22^{\circ}$

акцию обмена и температуру тела, характерные для «холода», т. е. повышение уровня потребления O_2 и легочной вентиляции и повышение температуры тела (табл. 2 и рис. 2). Здесь также типичная реакция на тепло появляется не сразу, а через несколько опытных дней (5—9 дней). Аналогичные результаты показали все подопытные животные без исключения.

Изученные реакции обмена у подопытных собак при изменении температуры внешней среды представляют случай так называемой

«настоящей» химической терморегуляции (Kestner), осуществляемой главным образом изменением интенсивности окислительных процессов в тканях и не сопровождаемой сколько-нибудь заметной мышечной дрожью. Температуры внешней среды $+10^{\circ}$ и $+22^{\circ}$ являются по существу средними температурами, близко стоящими к зоне термической нейтральности, но с хорошо выраженными отличиями в уровне обмена. Влияние подобных температур не оказывает, что известным нам литературным данным (Kestner, Plaut, Gelineo и др.), видимого последствия на обмен веществ. Одинаковая возможность перехода от «тепла» к «холоду» и наоборот отличает явления, описанные нами, от так называемой температурной адаптации, описанной Durig и Lode и др., при которой характерно постепенное исчезновение реакции терморегуляции на температурный раздражитель. Полученные нами факты показывают, что достаточно нескольких опытов в обычных лабораторных условиях с воздействием определенной температурной среды для образования условной связи и последующей установки реакции животного именно на эту температуру среды.

Необходимо детально остановиться также на динамике изменений терморегуляции в течение 5-часового опыта. Как видно из табл. 3 и 4, уровень температуры тела и обмена в нейтральной комнате, куда собака поступала сразу после выхода из собачника и где температура воздуха всегда оставалась постоянной, равной $+15^{\circ}$ — $+16^{\circ}$, стоит в тесной связи с реакцией, наблюдаемой в экспериментальной комнате («теплой» или «холодной»). В том случае, если обмен и температура тела в экспериментальной комнате повышаются, наблюдается более высокий уровень температуры тела, потребления O_2 и легочной вентиляции в комнате с постоянной температурой воздуха $+15^{\circ}$ — $+16^{\circ}$. Опытам, проходящим с понижением обмена и температуры тела в экспериментальной комнате, соответствует и более низкий уровень потребления O_2 , легочной вентиляции и температуры тела в комнате нейтральной. Эти факты с несомненностью говорят о том, что условным раздражителем может являться не только обстановка лабораторного опыта, но и сам выход животного из собачника на опыт.

Во время пребывания подопытных животных в экспериментальной комнате реакции терморегуляции также претерпевают своеобразные изменения. Как видно из вышеприведенных табл. 1 и 2 и рис. 1 и 2, результаты, полученные после 4-часового и 5-часового пребывания в экспериментальной комнате, показывают, что к концу опыта, перед уходом из лаборатории животных в собачник, уровень основного обмена и температура тела повышаются в том случае, если температура помещения собачника ниже, чем температура воздуха экспериментальной комнаты, и снижаются в том случае, если температура помещения собачника выше температуры опытной комнаты.

Из этих данных можно заключить, что условным раздражителем могут являться и временные отношения в ходе эксперимента.

Полученные результаты требуют детального рассмотрения механизма установки организма на изменение температуры внешней среды. Одним из основных путей здесь является образование временных условных связей в коре головного мозга, которые, как показали литературные данные, приведенные выше, могут определять ряд важнейших физиологических реакций. В условиях содержания собаки в специальном собачнике ежедневное пребывание в лаборатории в течение нескольких часов связывается с определенными тем-

Таблица 1. Переход с $+22^{\circ}$ на $+10^{\circ}$. Лас. Нормальная собака (вес 22 кг)

Темпе- ратура опытной комнаты	Дни опытов и/п.		В ней- тральной комнате	В опытной комнате					
				сразу по приходе животного	через 1 час	через 2 часа	через 3 часа	через 4 часа	через 5 часов
22°	{ Средние дан- ные	Легочная вентиляция в л	3,5	3,2	3,0	2,7	2,7	2,5	2,8
		Потребление O ₂ в см ³	131	127	118	106	98	92	110
		Температура тела	38,8°	38,7°	38,5°	38,5°	38,4°	38,3°	38,5°
10°	{ 1-й день (2. II. 1937 г.)	Легочная вентиляция в л	3,4	3,4	3,0	2,9	2,8	2,7	3,0
		Потребление O ₂ в см ³	130	129	120	111	110	105	120
		Температура тела	38,8°	38,7°	38,6°	38,2°	38,2°	38,2°	38,3°
10°	{ 8-й день (10. II. 1937 г.)	Легочная вентиляция в л	3,8	3,5	2,9	2,4	2,4	2,1	2,7
		Потребление O ₂ в см ³	142	132	110	104	107	101	109
		Температура тела	38,9°	38,7°	38,8°	38,6°	38,4°	38,3°	38,7°
10°	{ 15-й день (10. II. 1937 г.)	Легочная вентиляция в л	3,7	3,6	3,5	3,3	3,4	3,7	3,5
		Потребление O ₂ в см ³	127	122	126	130	131	136	109
		Температура тела	38,8°	38,8°	38,8°	38,7°	38,6°	38,9°	38,9°
10°	{ 17-й день (21. II. 1937 г.)	Легочная вентиляция в л	3,7	3,6	3,8	3,8	3,9	4,3	4,0
		Потребление O ₂ в см ³	130	125	127	137	146	152	121
		Температура тела	38,9°	38,8°	38,8°	38,8°	38,9°	39,0°	38,6°

Таблица 2. Переход с $+10^{\circ}$ на $+22^{\circ}$. Лис. Нормальная собака (вес 22,0 кг)

Темпе- ра- тура опытной комнаты	Дни опытов п/п.		В ней- тральной комнате	В опытной комнате					
				сразу по приводе животного	через 1 час	через 2 часа	через 3 часа	через 4 часа	через 5 часов
10°	Средние дан- ные	{ Легочная вентиляция в л Потребление O ₂ в см ³ Температура тела	3,6 138 38,7°	3,7 136 38,8°	3,8 137 38,8°	3,9 138 38,8°	3,9 144 38,9°	4,2 150 39,0°	3,9 138 38,8°
22°	1-й день (21. III. 1937 г.)	{ Легочная вентиляция в л Потребление O ₂ в см ³ Температура тела	3,6 135 38,7°	3,5 133 38,7°	3,6 137 38,8°	3,7 142 38,8°	3,8 145 38,9°	4,2 147 38,9°	3,8 135 38,7°
22°	8-й день (29. III. 1937 г.)	{ Легочная вентиляция в л Потребление O ₂ в см ³ Температура тела	3,3 122 38,5°	3,2 125 38,5°	3,4 128 38,6°	3,6 132 38,7°	3,8 128 38,9°	3,9 134 38,9°	3,1 119 36,7°
22°	10-й день (1. IV. 1937 г.)	{ Легочная вентиляция в л Потребление O ₂ в см ³ Температура тела	3,3 125 38,5°	3,2 125 38,5°	3,2 126 38,4°	3,4 130 38,4°	3,4 128 38,4°	3,6 131 38,3°	3,7 120 38,6°
22°	15-й день (3. IV. 1937 г.)	{ Легочная вентиляция Потребление O ₂ в см ³ Температура тела	3,6 121 38,5°	3,5 121 38,4°	3,4 117 38,4°	3,1 115 38,3°	2,9 103 38,2°	2,8 97 38,2°	3,0 105 38,4°
22°	16-й день (4. IV. 1937 г.)	{ Легочная вентиляция в л Потребление O ₂ в см ³ Температура тела	3,4 121 38,6°	3,3 115 38,5°	3,2 115 38,4°	2,9 102 38,4°	2,7 92 38,3°	2,5 88 38,3°	2,9 106 38,5°
22°	20-й день (9. IV. 1937 г.)	{ Легочная вентиляция в л Потребление O ₂ в см ³ Температура тела	3,4 126 38,6°	3,2 121 38,5°	3,1 117 38,5°	2,8 102 38,4°	2,7 96 38,3°	2,5 90 38,2°	2,8 108 38,4°

Таблица 3. Марк. Нормальная собака (вес 17,5 кг)

Темпе- ратура опытной комнаты	Дни опытов п/п.	Легочная вентиляция в л		Потребление O ₂ в см ³		Температура тела		Примечания
		нейтральная ком-ната	опытная комната; средняя величина	нейтральная ком-ната	опытная комната; средняя величина	нейтральная ком-ната	опытная комната; средняя величина	
22°	Средние данные	3,3	2,7	120	96	38,5°	38,3°	Переход с +22° на +10°
10°	1-й день (2. II. 1937 г.)	3,3	2,6	112	103	38,6°	38,2°	
10°	7-й день (9. II. 1937 г.)	3,5	2,4	130	106	38,8°	38,3°	
10°	8-й день (10. II. 1937 г.)	3,6	3,5	135	106	38,8°	38,8°	
10°	12-й день (15. II. 1937 г.)	3,7	3,8	132	139	38,8°	38,9°	
10°	Средние данные	3,6	3,9	132	140	38,8°	38,9°	Переход с +10° на +22°
22°	1-й день (10. III. 1937 г.)	3,6	3,8	130	136	38,8°	38,9°	
22°	8-й день (19. III. 1937 г.)	3,4	3,6	125	128	38,6°	38,7°	
22°	10-й день (21. III. 1937 г.)	3,3	3,3	122	120	38,5°	38,5°	
22°	14-й день (26. III. 1937 г.)	3,3	2,9	121	110	38,5°	38,4°	
22°	17-й день (29. III. 1937 г.)	3,3	2,8	120	98	38,5°	38,3°	

Таблица 4. Рябчик. Нормальная собака (вес 16 кг)

Темпе- ратура опытной комнаты	Дни опытов п/п.	Легочная вентиляция в л		Потребление O ₂ в см ³		Температура тела		Примечания
		нейтральная ком-ната	опытная комната; средняя величина	нейтральная ком-ната	опытная комната; средняя величина	нейтральная ком-ната	опытная комната; средняя величина	
22°	Средние данные	2,7	2,3	98	86	38,6°	38,4°	Переход с +22° на +10°
10°	1-й день (20. II. 1938 г.)	2,7	2,3	104	82	38,5°	38,4°	
10°	9-й день (2. III. 1938 г.)	2,8	2,4	108	98	38,6°	38,5°	
10°	11-й день (4. III. 1938 г.)	2,9	2,9	109	122	38,6°	38,5°	
10°	12-й день (5. III. 1938 г.)	3,1	2,8	111	121	38,7°	38,8°	

пературными раздражителями. Обстановка лаборатории, бывшая до того индифферентным раздражителем, становится сигналом, связанным с определенным комплексом изменений терморегуляции. В этих условиях температурный раздражитель (воздействие внешней температур-

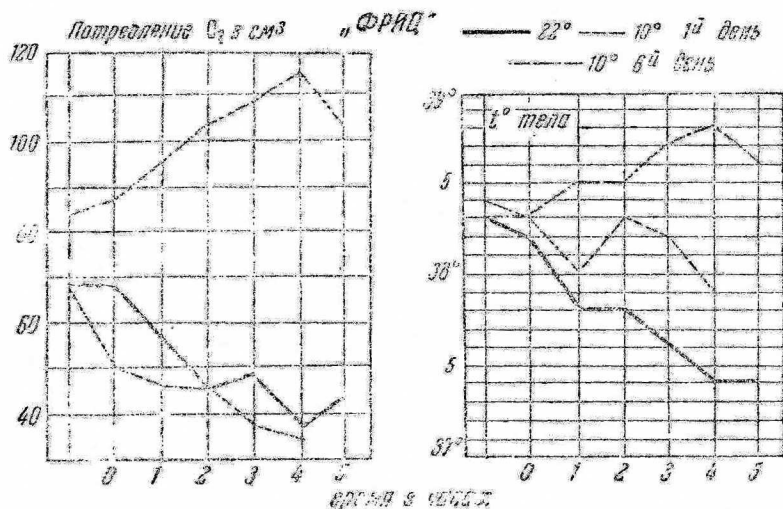


Рис. 3. Изменение потребления O_2 и температуры тела у собаки при температуре $+22^\circ$ и $+10^\circ$

ной среды) является более слабым по сравнению с мощными импульсами из коры головного мозга, и организм показывает ту «извращенную» реакцию, о которой речь была выше.

Эти результаты получены на всех 4 подопытных животных, как на нормальных, так и на тиреоидэктомированных. Как показали ис-

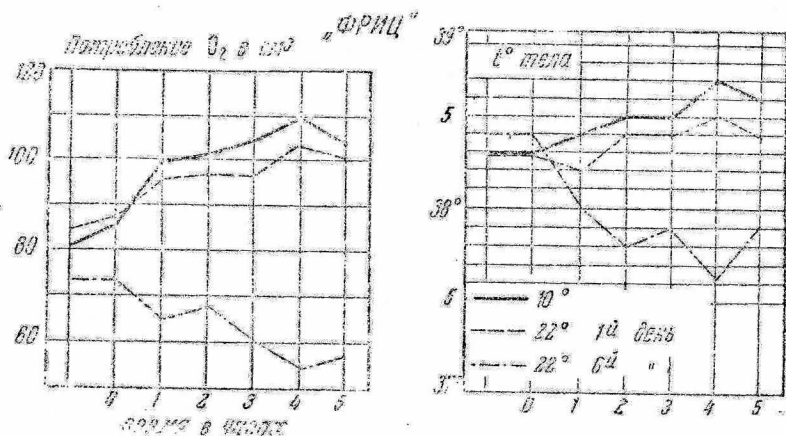


Рис. 4. Изменение потребления O_2 и температуры тела у собаки при температуре $+10^\circ$ и $+22^\circ$

следования Isenschmidt, Hildebrandt, Issekutz, удаление щитовидной железы при сохранении нормальных связей симпатической нервной системы не нарушает заметным образом процессов регуляции тепла в организме, хотя вызывает значительное снижение основного обмена.

Таблица 5. Переход с $+22^{\circ}$ на $+10^{\circ}$. Фрид. Тиреоидэктомизированная собака (вес 16,5 кг)

Темпера- тура опытной комнаты	Дни опытов п/п.		В нейг- ральной комнате	В опытной комнате					
				сразу по приходе живот- ного	через 1 час	через 2 часа	через 3 часа	через 4 часа	через 5 часов
22°	Средние данные	Легочная вентиляция в л Потребление O ₂ в см ³ Температура тела	2,0 69 38,3°	2,0 68 38,2°	1,7 57 37,8°	1,4 46 37,5°	1,5 49 37,6°	1,2 38 37,4°	1,4 43 37,4°
10°	1-й день (19. XII. 1935 г.)	Легочная вентиляция в л Потребление O ₂ в см ³ Температура тела	2,0 67 38,4°	1,6 50 38,3°	1,6 46 38,0°	1,6 46 38,3°	1,2 37 38,2°	1,1 35 37,9°	— — —
10°	2-й день (20. XII. 1935 г.)	Легочная вентиляция в л Потребление O ₂ в см ³ Температура тела	1,9 63 38,4°	1,7 53 38,3°	1,9 57 33,3°	1,9 56 38,3°	1,8 56 38,3°	1,4 44 38,2°	1,6 52 38,2°
10°	3-й день (21. XII. 1935 г.)	Легочная вентиляция в л Потребление O ₂ в см ³ Температура тела	2,5 67 38,4°	2,3 63 38,4°	1,8 56 38,7°	2,0 64 38,5°	2,0 6,3 38,5°	2,0 66 38,6°	2,0 64 38,5°
10°	5-й день (23. XII. 1935 г.)	Легочная вентиляция в л Потребление O ₂ в см ³ Температура тела	2,3 73 38,5°	3,0 92 38,5°	2,8 85 38,6°	3,0 97 38,4°	2,8 85 38,7°	3,0 91 38,6°	— — —
10°	6-й день (25. XII. 1935 г.)	Легочная вентиляция в л Потребление O ₂ в см ³ Температура тела	2,6 84 38,3°	2,8 87 38,3°	3,0 95 38,5°	3,3 103 38,5°	3,4 108 38,7°	3,5 115 38,8°	3,5 112 38,6°

Таблица 6. Переход с $+10^{\circ}$ на $+22^{\circ}$ Фриц. Тиреоидэктомизованная собака (вес 16,5 кг)

Температура опытной комнаты	Дни опытов п/п.	В нейтральной комнате	В опытной комнате					
			сразу по приводе животного	через 1 час	через 2 часа	через 3 часа	через 4 часа	через 5 часов
10°	Средние данные	Легочная вентиляция в л	2,7	3,1	3,2	3,3	3,6	3,8
		Потребление O_2 в $см^3$	86	100	101	104	110	104
		Температура тела	38,3°	38,4°	38,5°	38,5°	38,7°	38,6°
22°	1-й день (3.I.1936 г.)	Легочная вентиляция в л	2,8	2,9	3,1	3,2	3,4	3,3
		Потребление O_2 в $см^3$	87	96	97	97	102	100
		Температура тела	38,3°	38,2°	38,4°	38,4°	38,6°	38,5°
22°	2-й день (4.I.1936 г.)	Легочная вентиляция в л	2,9	2,8	3,2	3,3	3,4	3,2
		Потребление O_2 в $см^3$	93	90	95	99	107	106
		Температура тела	38,4°	38,4°	38,5°	38,6°	38,9°	38,8°
22°	3-й день (5.I.1936 г.)	Легочная вентиляция в л	2,6	2,8	2,9	2,6	2,8	2,7
		Потребление O_2 в $см^3$	83	86	81	85	84	88
		Температура тела	38,3°	38,0°	38,0°	38,1°	38,2°	38,0°
22°	6-й день (9.I.1936 г.)	Легочная вентиляция	2,7	2,6	2,5	2,4	2,2	2,6
		Потребление O_2 в $см^3$	73	65	67	60	55	57
		Температура тела	38,4°	38,0°	37,8°	37,9°	37,6°	37,9°

Опыты, поставленные на тиреоидэктомированной собаке, подтвердили эти положения. Химическая терморегуляция у этой собаки (табл. 5 и 6; рис. 3 и 4) выражена достаточно ярко, хотя уровень основного обмена и температуры тела несколько понижен. Условные связи образуются здесь так же, как и у нормального животного, и единственным различием является более быстрое угасание этих связей. В то время как у нормального животного «извращенная» реакция сохраняется 7—8 дней, у собаки с удаленной щитовидной железой реакция эта угасает на 3-й опытный день. Это различие можно истолковать как результат значительной инерции гуморального аппарата *thyreoidea*, выпадающего после экстирпации. Сохраняющийся при этом «нервный» механизм терморегуляции не обладает этой инертностью.

Полученные данные совершенно не укладываются в рамки классического учения о химической терморегуляции. По этим воззрениям (Voit, Rubner, Martin и др.), уровень обмена веществ всякого теплокровного организма зависит от температуры внешней среды и от функциональных зависимостей с явлениями регуляции теплоотдачи (так называемой физической терморегуляции). Все эти отношения построены на чисто морфологических основаниях, определяющих условия теплоотдачи (волосной покров — Rubner, потовые железы и сосудистая реакция кожи — Martin и др.).

В этих теоретических концепциях совершенно не учитывается функциональное состояние центральной нервной системы, определяющее течение реакций терморегуляции. Влияние коры головного мозга на регуляцию тепла в организме, как показали настоящие исследования, не ограничивается короткими воздействиями, но направляет эти реакции определенным образом в течение длительного времени. В этих реакциях кора мозга отражает весь ход влияния внешней температурной среды на организм, и координирующая роль коры представляется как важнейшее условие образования гомеотермии у высших организмов.

INFLUENCE DE L'ÉCORCE CÉRÉBRALE SUR LA THERMORÉGULATION DANS L'ORGANISME DES ANIMAUX

I. EXPÉRIENCES SUR LE CHIEN

R. P. Olnyanskaya et A. D. Slonime

Laboratoire pour l'étude des échanges gazeux
Section de Physiologie générale (Chef: Prof.
C. M. Bykov) de l'Institut de Médecine Expéri-
mentale de l'URSS, Léninegrad

Au cours de recherches sur les réactions de régulation thermique (échanges gazeux d'après la méthode Douglas-Haldane, température du corps) faites sur des chiens qu'on plaçait pour 5 heures chaque jour dans une chambre thermoconstante ($+10^{\circ}$ ou $+22^{\circ}\text{C}$), les auteurs ont observé la formation de connexions conditionnées par rapport à la constellation expérimentale. Après 10 ou 12 répétitions de l'expérience à $+10^{\circ}\text{C}$ le métabolisme des gaz et la température corporelle du chien, placé ensuite dans la même chambre mais à la température de $+22^{\circ}\text{C}$, manifestent les réactions caractéristiques des épreuves précédentes (augmentation du métabolisme et de la température du corps) (Tabl. 2, fig. 2). Lorsque une série d'expériences à $+22^{\circ}\text{C}$ est suivie d'une expérience à $+10^{\circ}$

l'influence de la série précédente sur les réactions de régulation thermique se fait également ressentir (Tab. 1, fig. 1). L'examen des mêmes chiens avant l'expérience, dans une chambre à température invariable (près de $+15^{\circ}\text{C}$) permet d'établir des altérations du métabolisme et de la température du corps correspondantes aux réactions qu'on observait dans la chambre expérimentale (Tabl. 3 et 4). Avant la fin de l'expérience le métabolisme et la température du corps accusent une élévation si la température du vivarium des chiens était inférieure à celle de la chambre expérimentale, et un abaissement si la température est plus haute au vivarium qu'à la chambre expérimentale. Il paraît qu'il s'agit d'une formation des connexions conditionnées non seulement pour la constellation expérimentale, mais pour la sortie même du vivarium et pour les rapports de temps au cours de l'expérience. Chez l'animal thyroïdectomisé on observe les mêmes phénomènes de formation de connexions conditionnées, partant d'un niveau métabolique abaissé. L'extinction de ces réactions survient dans 3 jours chez le chien normal et dans 3 à 4 jours chez le chien thyroïdectomisé (Tabl. 5 et 6; Figs. 3 et 4).

ВЛИЯНИЕ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА РЕГУЛЯЦИЮ ТЕПЛА
В ОРГАНИЗМЕ.

СООБЩЕНИЕ II. ОПЫТЫ НА МЫШАХ

А. Д. Слоним¹

Из лаборатории по изучению газообмена (зав.
А. Д. Слоним) отдела общей физиологии (зав.—
проф. К. М. Быков) Ленинградского ВИЭМ

Поступила в редакцию 28.IV.1938 г.

Реакции изменений обмена веществ при изменении внешней температуры отличаются в большинстве своей значительной инертностью.

В течение первых 10—15 минут при умеренном охлаждении или нагревании не удается заметить сколько-нибудь заметных изменений окислительных процессов. Наименьший латентный период так называемой химической терморегуляции удалось наблюдать Rembrey (Journ. of Physiol., 18, 1897) на белых мышах при смене внешних температур среды от $+25-30^{\circ}$ до $+10^{\circ}$. Этот опыт, поставленный Rembrey по оригинальной сконструированной вместе с Haldane методике, и лег в основу наших исследований.

Белые мыши выдерживались при температуре $+20^{\circ}$ в изолированных клетках и ежедневно поступали на опыт, который ставился по следующей методике.

Мыши помещались отдельно: каждая в герметически закрытую стеклянную банку, погруженную затем в ванну с водой, температура которой варьировала от $+10^{\circ}$ до $+30^{\circ}$. Предварительно освобожденный от CO_2 и водяных паров комнатный воздух просасывался через эти банки и поступал в поглотители (с хлористым кальцием и натральной известью), взвешиванием которых до и после опыта и определялось количество выделенной CO_2 .

При температуре $+30^{\circ}$ мыши оставались 2 часа (в течение 1-го часа обмен не определялся), затем вода в ванне быстро менялась и ее температура понижалась до $+10^{\circ}$. При этой температуре мыши оставались 1 час, после чего температура ванны вновь повышалась и выделение CO_2 изучалось еще в течение 30 минут. На смену воды в ванне уходило около 3 минут (рис. 1). Каждая смена температуры воды с 30 на 10° сопровождалась дачей раздражителей (звонок и свет), длившихся в течение всего времени охлаждения (10°) и выключавшихся после смены воды на 30° . Свет давался непрерывно, звонок — через каждые 5 минут в течение 1 минуты. Контрольные опыты с изолированным влиянием этих сигнальных раздражителей показали их полную индифферентность по отношению к выделению CO_2 у мышей.

Как видно из табл. 1, выделение CO_2 при охлаждении резко увеличивается, достигая двукратной величины по сравнению с температурой 30° , что полностью совпадает с данными Rembrey.

После 15—20 подобных сочетаний были поставлены опыты на тех же мышах без охлаждения при 30° и при применении лишь одних сигнальных раздражителей (звонок и свет).

¹ В работе принимала участие Р. Я. Безугоская.

В табл. 2 и диаграмме (рис. 2) приведены данные этих опытов.

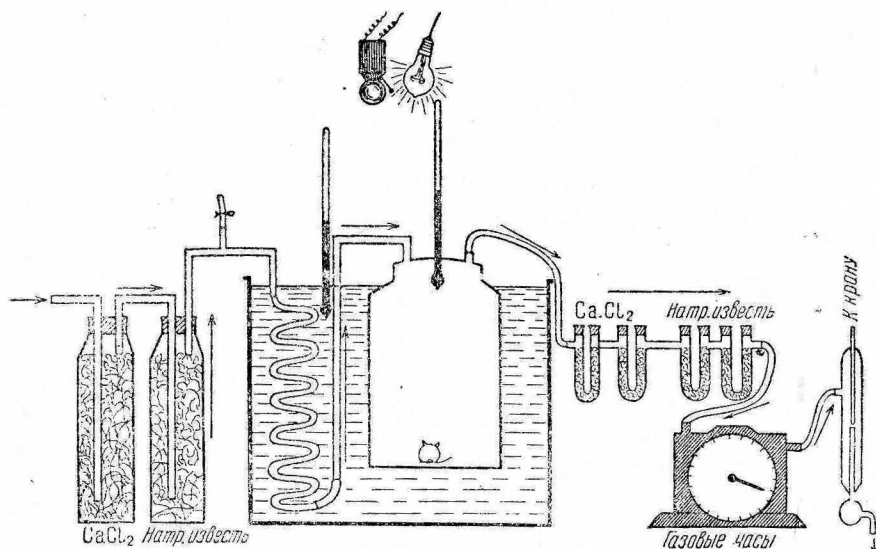


Рис. 1. Установка для изучения условных рефлексов на газообмен у мышей

В то время как в контрольных опытах звонок и свет являются раздражителями индифферентными и не оказывают никакого влияния на выделение CO_2 , после многократных сочетаний с охлаждением те же раздражители вызывают повышение обмена. Большей частью обмен повышается (у 10 исследованных мышей) от 22 до 50% (после

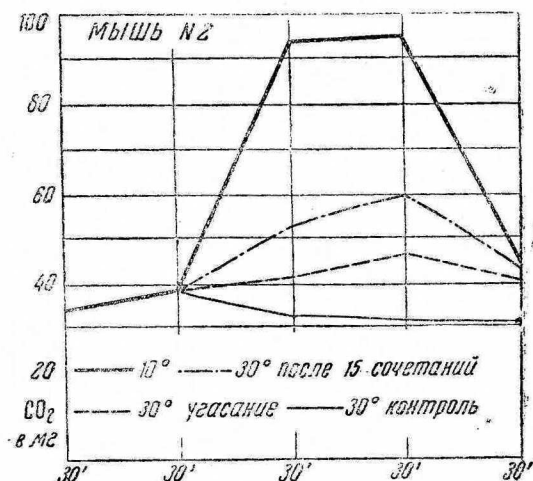


Рис. 2. Выделение CO_2 (в миллиграммах за 30 минут) у мышей под влиянием условного и безусловного раздражителей

15—19 сочетаний). Следует отметить, что некоторые животные ведут себя в камере крайне беспокойно, и получить при этом настоящий уровень выделения CO_2 невозможно (из 10 исследованных мышей таких оказалось 2). В этих случаях условный рефлекс также оказывается очень слабо выраженным. Условная, так же как и безусловная ре-

Таблица 1. Изменения выделения CO_2 у мышей при охлаждении (в миллиграммах CO_2 за 30 минут)

Дата	Температура камеры					Название животного
	30°	30°	10°	10°	30°	
9/IV	43	55	72	110	50	Мышь № 2
0/IV	31	34	76	80	40	
25/IV	27	27	54	61	47	
4/V	25	34	61	60	39	
5/V	39	48	94	70	66	
8/V	27	44	90	113	62	
9/V	43	46	94	97	70	
10/V	37	—	85	96	61	Мышь № 4
17/XII	37	42	105	84	62	
19/XII	34	27	94	84	37	
21/XII	28	35	85	72	28	
22/XII	46	59	99	—	—	
23/XII	33	38	101	100	42	
26/XII	28	31	89	97	34	
27/XII	28	24	105	87	50	

Таблица 2

Дата	Температура камеры					Количество сочетаний	Название животного
	30°	30°	30°	30°	30°		
5/I	38	39	53	59	46	15	Мышь № 2
10/I	35	36	46	46	41	20	
5/I	67	58	79	87	73	15	Мышь № 3
10/II	36	43	55	50	44	20	
16/V	44	47	50	70	26	19	Угасание Мышь № 4
19/V	27	31	41	60	26		
21/V	39	48	61	75	39		
22/V	26	26	30	20	20		

акция на охлаждение у мышей сопровождается характерным двигательным актом (скатывание в шар и взъерошивание шерсти). Угасание этой реакции также происходит чрезвычайно быстро (через 2—3 сочетания). Таким образом, у мышей можно образовать условнорефлекторную реакцию на очень ярко выраженную у них химическую терморегуляцию. Эта реакция, однако, оказывается чрезвычайно нестойкой и хотя и может продолжаться в течение 30—45 минут, но угасает чрезвычайно быстро при неподкреплении (через 2—3 дня).

THE RÔLE OF CEREBRAL CORTEX IN THERMOREGULATION

II. EXPERIMENTS ON MICE

A. D. Slonim

Laboratory of Gaseous Metabolism of the Dept.
of General Physiology (Head — Prof. C. M. Bykov),
Leningrad Branch of the All-Union Institute of
Experimental Medicine

For the study of the effects of the cerebral cortex upon the control of heat in the body during short periods of time white mice were used as experimental object. In these animals, according to old findings of Pembry, the latency period of thermoregulation is as short as 2 or 3 minutes. The investigations were carried out after the method of Pembry-Haldane (fig. 1). After repeated combining of the non-conditioned stimulus (lowering of temperature in the chamber from 30° to 10° C resulting in a two- or threefold increase of CO₂ output) with an indifferent stimulus (bell or light), the application of the latter stimulus alone results in a certain increase of CO₂ output. The response appears after 15—18 days upon daily combined stimulation, and it is attended by the change of bodily posture of the mouse characteristic of cooling (curling up). Extinction of the response follows after 2 or 3 days (fig. 2).

О ПОСЛЕДУЮЩЕМ ВЛИЯНИИ ВЫСОКИХ ТЕМПЕРАТУР СРЕДЫ НА ГАЗООБМЕН И ТЕМПЕРАТУРУ ТЕЛА

(К ВОПРОСУ О ТАК НАЗЫВАЕМОЙ ВТОРОЙ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ)

А. Д. Слоним, О. П. Щербакова

Из лаборатории общей физиологии (зав. А. Д. Слоним) субтропического филиала ВИЭМ (научн. руковод.—проф. К. М. Быков)

Поступила в редакцию 28.IV.1938 г.

Исследованиями школы Рубнера в конце прошлого столетия было установлено наличие у человека характерной двухфазовой кривой понижения обмена при переходе от температур среды более низких к более высоким. Первая фаза понижения обмена лежит в зоне от 15 до 20—22° и выражена у человека и животных довольно ясно. Вторая предшествует явлениям перегревания, совпадает с моментом начала потоотделения и появляется около 30—32°. Wolpert, впервые опи-савший это явление, назвал его верхней химической терморегуляцией (*die obere chemische Wärmeregulation*), понимая под этим активное снижение обмена, наблюдаемое при переходе от зоны безразличия к зоне перегрева. Это явление, слабо выраженное у человека (как и вообще все изменения обмена под влиянием внешних температур), не могло быть обнаружено другими авторами (Walbaum, Martin) на ряде лабораторных животных (кролик, собака), так как здесь при действии нагревания вступает мощный механизм тепловой одышки, при которой энергетические затраты на работу дыхательных мышц маскируют такие тонкие изменения обмена, каким является химическая регуляция тепла.

Специально вопросу о второй химической терморегуляции посвящена работа Plaut и Wilbrandt. Авторы изучали изменения обмена не во время перегревания, а в последующий вслед за нагреванием период. При этом сразу после прекращения полипноэ и возвращения температуры к исходному уровню потребление кислорода у человека, морской свинки и собаки оказалось ниже, чем до нагревания. Данные Plaut и Wilbrandt вызвали много возражений как своей методической постановкой (Gessler), так и в смысле принципиальной возможности судить по последствию о реакции, имевшей место во время нагревания (Grafe). Высказывается предположение, не является ли последствие результатом сложного комплекса тяжелой мышечной работы (полипноэ), явлений перегревания и реакции на изменение температуры среды.

Сходный материал при близкой методической постановке был получен Миттельштедт. Здесь падение обмена выражено значительно более резко и постоянно, нежели у Plaut и Wilbrandt (около 16%). Однако наблюдается явная тенденция к общему падению уровня обмена у подопытных животных. Кроме того, работа, проведенная в камере Реньо, совершенно не учитывала поведения животных до и после нагревания, что, несомненно, может определить уровень обмена.

Некоторые указания по рассматриваемому вопросу могли бы дать исследования уровня обмена у человека в тропических странах, однако материал, имеющийся по этому вопросу, чрезвычайно противоречив. Так, Euckmann не наблюдал изменения уровня основного обмена. В то же время Ozorio de Almeida указывают на понижение обмена под тропиками.

В тепловой камере Маршак наблюдал небольшое и непостоянное снижение обмена. Слоним в производственных условиях наблюдал повышение обмена при нагревании в покое. В последнее время детальное изучение последующих после нагревания изменений обмена были произведены Gelineo. Автор изучал последующее влияние высоких температур на обмен у крыс, длительно находившихся в различных метеорологических условиях (при $+6$ и $+30^{\circ}$). При содержании крысы при низких температурах короткое нагревание вызывает значительное последующее снижение обмена. Содержание при высоких температурах не вызывает этого падения. Автор сопоставляет эти факты с обнаруженными им в последнее время длительными изменениями уровня основного обмена, считая, что падение обмена после нагревания может наступать только в том случае, если основной обмен повышен благодаря длительному пребыванию на холоду. «Чистый» основной обмен, наблюдаемый при длительном содержании животного при температуре 29° , не может дать дополнительного снижения после перегревания.

Эти данные, однако, не освещают еще вопроса о связи явлений последствия с основными явлениями терморегуляции, не указывают их значения как механизма в общей цепи функциональных сдвигов, связанных с приспособлением к окружающей температуре.

Таким образом, вопрос о наличии активного снижения обмена при действии высоких температур среды у человека и животного остается нерешенным. Настоящая работа поставила себе целью изучение изменения обмена во время и после нагревания как у животных, имеющих тепловую одышку, — хищников, так и обезьян, по данным, полученным ранее (Слоним и Щербакова), не реагирующих на повышение температуры среды сколько-нибудь заметным учащением дыхания, но обладающих хорошо выраженным механизмом химической терморегуляции.

Кроме того, были поставлены специальные опыты, имевшие целью выяснить роль увеличенной работы дыхательных мышц в последующих после нагревания изменениях обмена, а также влияния очень длительного и очень короткого нагревания на обмен и температуру тела.

КОРОТКИЕ ОПЫТЫ НА СОБАКАХ

Подопытными животными служили два кобеля — Бобка (вес 15 кг) и Казбек (вес 8 кг).

Методика Douglas-Haldane. Предварительно был изучен основной обмен (у Бобки в течение 18 месяцев, у Казбека в течение 4 месяцев через день). Животные были приучены лежать совершенно неподвижно в течение длительного времени. Опыты ставились в августе—сентябре 1934 г. Порядок опыта следующий. Утром, в 9 часов у собаки определялся основной обмен при температуре $22-24^{\circ}$ с 5-минутными фракциями. Затем животное переводилось в тепловую

камеру объемом около 20 м³, где оставалось при 39—40° и 50% относительной влажности в течение 4 часов. Газообмен в течение нагревания не изучался. Затем животное переносилось в прежнее помещение, где и оставалось лежать в течение 6 часов. Определялся газообмен и определялась температура тела через 30 минут, 1 час, 2, 4 и 6 часов, а также на другой день через 20 часов после окончания нагревания. Промежутки между опытами были от 3 до 5 дней.

Всего поставлено по 12 опытов на каждой собаке. Средние данные приведены на следующих кривых (рис. 1а и 1б).

Как видно из рисунков, потребление O_2 через 30 минут после окончания нагревания оказывается несколько повышенным по сравнению с исходным уровнем. Ему соответствует также и увеличенная легочная вентиляция. Через 60 минут, когда легочная вентиляция приходит к норме, потребление O_2 продолжает оставаться повышенным. Температура тела к указанному времени падает ниже исходного уровня. Через 2 часа после нагревания потребление O_2 немного падает с тем, чтобы у одной из собак вернуться к исходному уровню через 4 часа, у другой держится на низком уровне до 6 часов. Легочная вентиляция показывает совершенно аналогичные изменения. Температура тела держится все время на низком уровне. Таким образом, явление падения обмена после нагревания развивается не сразу после окончания нагревания и возвращения температуры тела к норме. Общая величина понижения обмена крайне невелика и никогда не превышает 10% от исходного уровня.

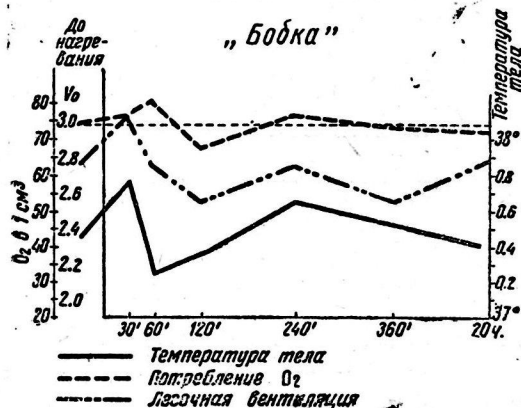


Рис. 16. Последующее влияние 4-часового нагревания собаки на газообмен и температуру тела

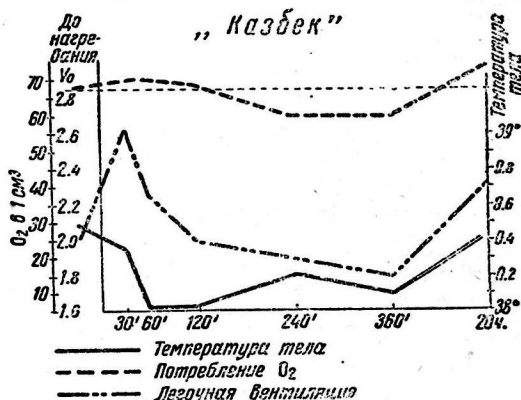


Рис. 1а. Последующее влияние 4-часового нагревания собаки на газообмен и температуру тела

гревание. Важнейшим из них, несомненно, является тепловая одышка. В пользу того, что падение обмена после нагревания связано с значительной мышечной работой во время полипноэ, могут указывать и данные Марк, наблюдавшего падение обмена через некоторое время после значительных мышечных напряжений. Так как воспроизвести полипноэ без нагревания (без оперативного вмешательства) было невозможно, нами была вызвана у собаки Казбек непроизвольная гипервентиляция. Последняя вызывалась увеличением вредного пространства дыхательной маски (по Лилиенштранду) и была равна по количеству выдыхаемого воздуха легочной вентиля-

ции при полипноэ. На рис. 2 представлены данные этого опыта. Как видно, 4-часовая гипервентиляция (хотя и неспецифическая) вызывает у собаки значительное падение температуры тела (на $0,8^\circ$). Температура после прекращения гипервентиляции возвращается к норме в течение 1-го часа. Потребление O_2 и легочная вентиляция падают через 30 минут после прекращения усиленного дыхания (апноэ), затем начинают повышаться, держась в дальнейшем на нормальном уровне. Никакого намека на падение обмена в последующем периоде опыт с гипервентиляцией не показывает.

В целях детального изучения изменений обмена под влиянием высокой температуры среды и не замаскированных явлением полипноэ были представлены опыты с коротким нагреванием собак (30 минут).

При помещении собак в тепловую камеру было замечено, что полипноэ развивается не сразу, а лишь через 15—20—25 минут (за-

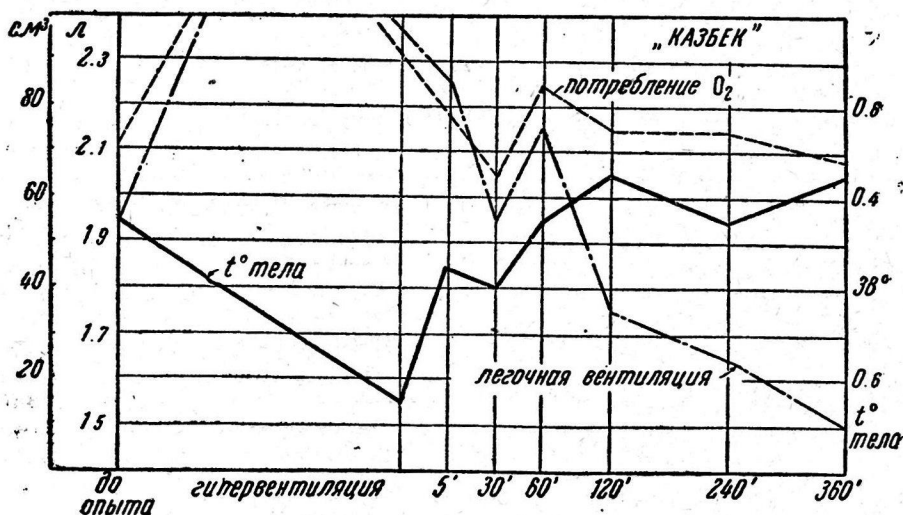


Рис. 2. Последующее влияние 4-часовой произвольной гипервентиляции на газообмен и температуру тела

висит от шерстяного покрова, упитанности собак и температуры камеры). Этот период от начала нагревания и до наступления полипноэ был изучен с точки зрения изменений обмена.

Животное помещалось на полу тепловой камеры (без включения вентилятора) при температуре около 25° , где определялся основной обмен в течение 15 минут. Далее животное поднималось на уровень 2 м и помещалось при температуре 40° . Каждые 5 минут в течение получаса брались пробы воздуха и измерялась ректальная температура, затем животное опускалось на пол, где изучался восстановительный период в течение 90 минут.

На рис. 3 приведены данные, полученные в этой серии опытов. Температура тела после помещения животного в среду с высокой температурой быстро возрастает. Легочная вентиляция в течение первых 10 минут несколько падает. Потребление O_2 показывает резкое падение в течение первых 15 минут нагревания, затем повышается, не переходя исходного уровня к 25 минутам, несмотря на значительную гипервентиляцию и некоторое повышение температуры тела.

Восстановительный период после такого короткого нагревания рисуется в следующем виде. Легочная вентиляция резко падает (в течение первых 10 минут), одновременно падает и потребление O_2 . Это явление можно толковать как апноэ, всегда имеющее место после тепловой одышки. Температура тела медленно падает, приходя к исходному уровню через 30 минут, а затем опускается и несколько ниже исходного уровня.

Из всех этих данных очевидно, что в самые первые минуты нагревания до наступления полипноэ у собаки наблюдается падение обмена (по сравнению с обменом при 25° , являющегося наиболее низким, с так называемой критической точкой). Это понижение не замаскировано никакими изменениями легочной вентиляции и может говорить об активном снижении обмена, т. е. о явлениях химической регуляции, предшествующих во времени появлению физической — полипноэ. Даже первый период наступающей гипервентиляции (10—25 минут) не сопровождается повышением обмена выше исходного уровня (увеличение легочной вентиляции почти в 2 раза). За и про-

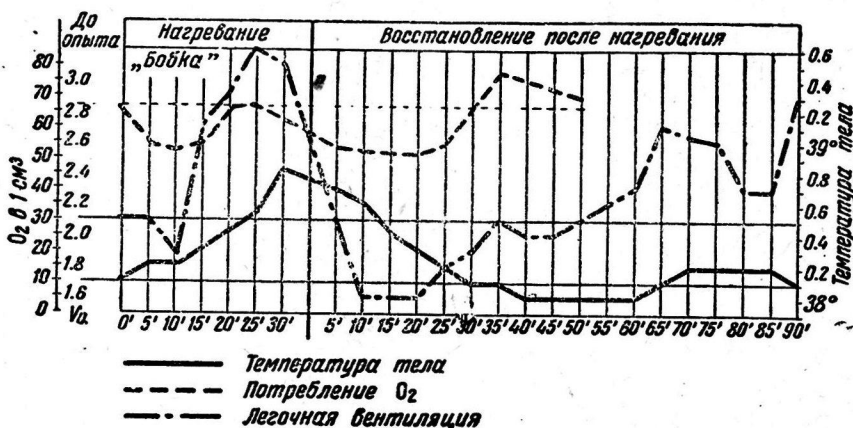


Рис. 3. Влияние короткого нагревания собаки на газообмен и температуру тела

тив этого положения говорит, однако, ряд литературных данных. Так, Rembreu установил для мышей, что при охлаждении повышение обмена до 300 % происходит уже в течение первых минут. Наоборот, нагревание не вызывает столь быстрого падения обмена. (Kestner). На основании своих опытов Plaut указывает, что явление второй химической терморегуляции развивается не сразу и имеет тенденцию к длительному последствию. Данные, приводимые выше, совершенно не подтверждают этого положения. Методически, однако, приводимые данные отличаются от только что цитированных авторов. Предварительное содержание животных при температуре критической точки, безусловный покой животного — все эти условия не были выполнены в старых опытах.

КОРОТКИЕ (4-ЧАСОВЫЕ) ОПЫТЫ НА ШАКАЛАХ И ЕНОТОВИДНОЙ СОБАКЕ

Опыты ставились на 2 шакалах (1 самка и 1 самец).

Газообмен изучался в камере типа Реньо. Порядок опыта был следующий. Животное помещалось в тепловую камеру на 4 часа при температуре 39° , после чего на 4 часа переносилось в камеру при 20° , где и изучался газообмен. 4-часовой период был разбит на 2 отрезка по 2 часа каждый (пробы и отсчеты

делались в эти сроки), что позволяет проследить динамику изменений обмена после нагревания. Предварительно газообмен изучался при температуре 20° в течение длительного времени. Опыты с нагреванием ставились в течение первой шестидневки.

На следующей таблице приведены данные, полученные для обоих шакалов. Исследования произведены в апреле — мае 1936 г.

Таблица 1

Адольф. До нагревания		1-й день		2-й день		3-й день		4-й день		5-й день		
O ₂ в 1 минуту в см ³	Температура тела	O ₂ в 1 минуту в см ³	Температура тела	O ₂ в 1 минуту в см ³	Температура тела	O ₂ в 1 минуту в см ³	Температура тела	O ₂ в 1 минуту в см ³	Температура тела	O ₂ в 1 минуту в см ³	Температура тела	
94	38,2°	64	39,8°	61	39,6°	60	39,6°	62	39,9°	55	39,8°	2 часа после нагревания
89	38,2°	64	38,2°	60	38,2°	66	38,4°	62	38,1°	55	38,0°	2 часа после нагревания
Дора. До нагревания		1-й день		2-й день		3-й день		4-й день		5-й день		
52	—	47	—	42	—	44	—	43	—	46	—	4 часа после нагревания

Из таблицы видно, что уровень потребления O₂ у обоих шакалов после нагревания оказывается несколько сниженным. Это снижение регулярно повторяется при ежедневных перегреваниях животного и имеет место как в первый, так и во второй 2-часовой отрезок после нагревания. Температура тела через 4 часа после нагревания не отличается от исходного уровня. Таким образом, в отличие от собак, у шакалов удается установить падение обмена веществ даже при коротком перегревании. Этот факт, вероятно, можно сопоставить с данными Gelineo. Так как критическая точка для шакала лежит выше, нежели для собаки (Слоним и Щербакова), то нагревание вызывает резкое падение обмена, наблюдаемое некоторое время спустя после нагревания. У собак, у которых критическая точка лежит при более низких температурах, это падение не имеет места, так как разница между исходным уровнем при 20° и обменом

при критической точке очень невелика и действие (и последствие) перегревания не имеет возможности проявиться. С этой стороны представляют интерес опыты на животном, почти не обладающем (Слоним, Цыбина, Щербакова) химической терморегуляцией при средних температурах среды — на енотовидной собаке. Исследования произведены в апреле 1936 г.

Т а б л и ц а 2. Губернатор (енотовидная собака)

До нагре- вания. O_2 в 1 ми- нуту	1-й день		2-й день		3-й день		4-й день		5-й день	
	O_2 в 1 ми- нуту в $см^3$	Температу- ра тела	O_2 в 1 ми- нуту в $см^3$	Температу- ра тела	O_2 в 1 ми- нуту в $см^3$	Температу- ра тела	O_2 в 1 ми- нуту в $см^3$	Температу- ра тела	O_2 в 1 ми- нуту в $см^3$	Температу- ра тела
42	41	39,6°	46		46	39,9°	37	39,9°	43	39,6°
37	42	37,9°	52	38,3°	43	38,3°	38	38,1°	34	38,0°

Из этих данных видно, что 4-часовое нагревание енотовидной собаки не вызывает в ней сколько-нибудь заметного падения обмена, подобно тому, как это имело место у шакала.

Как было упомянуто выше, у енотовидных собак не удастся вообще обнаружить четких изменений обмена под влиянием различных температур среды, не удастся обнаружить их и в явлениях последствий.

Сопоставляя данные последствия на хищниках — собаках, шакалах и уссурийской енотовидной собаке, можно сделать вывод о наличии падения обмена нагревания только у шакала, т. е. в случае наличия особой врожденной установки механизмов терморегуляции этого животного на высокие температуры среды. Это выявляется всем характером терморегуляции у шакалов. Это, вероятно, связано и с наличием у них значительного снижения обмена как во время, так и после перегревания. Прежде чем перейти к общему заключению о второй химической терморегуляции, необходимо рассмотреть данные, полученные по этому вопросу на обезьянах.

ОПЫТЫ НА ОБЕЗЬЯНАХ

Реакции последствия изучались на нескольких обезьянах — павианах, гамадрилах и макаках-резусах, на которых проведены различной длительности и последовательности нагревания.

Короткие (4-часовые) опыты на обезьянах-макаках

Объектами наблюдений были две макаки-резус: самец Петя (вес тела 5,5 кг) и молодая самка Валя (вес тела 2,8 кг). Методика изучения газообмена — камеры Реньо в модификации Шатерникова. Исследование производилось в мае — июле 1935 г.

Общий ход исследования следующий.

Предварительно изучался основной обмен при 22—25° (температура, близкая к критической точке у этих животных) в течение 4 часов. Животное помещалось в камеру, нагретую до 40°, где производилось определение газообмена в течение 4 часов. После первого определения газообмена при высокой

температуре обезьяна переносилась в помещение с температурой 24—25°, где оставалась в течение получаса. За это время температура тела животного, повышенная после 4-часового нагревания, переходила к нормальному для данной гочки дня уровню (суточные колебания). После этого животное помещалось в другую камеру с температурой 24—25°, где вновь определялся газообмен в течение 4 часов. По времени дня это определение совпадало со временем определения основного обмена у данной обезьяны. На следующий день ставилось одно определение при температуре 25° в то же время дня. Затем животное отдыхало, и через 2 дня после нагревания вновь ставилось определение газообмена в тех же условиях. После этого весь цикл наблюдений начинался сначала. До и после каждого опыта в камере измерялась ректальная температура. Все опыты ставились натошак. Кормление животных производилось всегда в определенные часы вечером. Температура помещения для животных была около 25°. Всего таких циклов наблюдений было поставлено 12, по 6 на каждую обезьяну.

В табл. 3 приведены данные для каждого животного отдельно. Из таблицы видно, что потребление O_2 до нагревания ото дня ко дню постоянно у каждого животного, достигая в среднем у Пети 41 см³ в 1 минуту, у Вали 36 см³ в 1 минуту. Выделение CO_2 показывает несколько большие колебания. Дыхательный коэффициент довольно высок. Температура тела показывает значительное постоянство после опыта в камере. Нагревание в камере при 40° вызывает некоторое падение обмена (у Вали всего на 20%, у Пети всего на 14%), которое составляет около 1% общего обмена на 1° повышения температуры среды. Одновременно температура тела повышается, достигая уровня около 40°. После нагревания потребление O_2 оканчивается несколько пониженным по сравнению с основным уровнем (около 8%). Одновременно резко падает и температура тела, достигая после опытов, идущих непосредственно вслед за нагреванием, 35,5—36,8°. Потребление O_2 во 2-й и 4-й день держится на постоянном уровне, несколько сниженном по сравнению с исходными величинами. Таким образом, ряд нагреваний вызвал общее небольшое (7—8%) снижение обмена, что приближается к пределу погрешности методики, но выявлено довольно четко в ряде опытов. Эти данные очень мало напоминают данные Plaut и Миттельштедт, но очень близки к данным, полученным на собаках, которые были изложены выше. Остановимся еще на изменениях RQ. Во время нагревания RQ редко возрастает за счет падения потребления O_2 . После нагревания RQ падает и держится на одном уровне в течение 2 и 4 дней.

Небольшое падение обмена после нагревания, наблюдавшееся у исследованных нами макак-резусов, можно сопоставить с чрезвычайно слабо развитой у них химической терморегуляцией вообще (Слоним и Щербакова). Эти сопоставления тем более вероятны, что короткие нагревания, вызывая у животных резкое напряжение терморегуляторных функций, не вызывают глубоких сдвигов в обмене с гуморальными перестройками, что наблюдается при длительных нагреваниях (Hatz, Engelmann). С этой стороны представляют интерес данные для обезьян-гамадрилов, полученные при близкой методической постановке, — животных, химическая регуляция у которых выражена очень ярко.

Короткие (4-часовые) опыты на обезьянах гамадрилах

Опыты ставились на 2 молодых обезьянах гамадрилах (возраст около 3 лет) Гаспарон и Чичико.

После определения основного обмена при температуре 25° животные подвергались нагреванию в течение 6 дней в продолжение 4 часов ежедневно. Непосредственно после 4-часового нагревания животные помещались в камеру при

Таблица 3. Пета (макак-резус)

Дата	Основной обмен				Нагревание				Нормальная температура 1-й день							
	O ₂	CO ₂	RQ	Температура тела		O ₂	CO ₂	RQ	Температура тела		O ₂	CO ₂	RQ	Температура тела		
				до на-гревания	после на-грева-ния				до на-гревания	после на-грева-ния						
														Дата RQ	Дата RQ	
15.V	41	33	0,82	38,9°	37,2°	41	42	1,02	38,0°	39,8°	23.V	37	27	0,73	38,6°	36,2°
16.V	37	32	0,86	38,1°	36,2°	27	40	1,48	37,8°	39,4°	28.V	43	25	0,58	38,5°	35,9°
17.V	37	41	1,11	38,2°	36,0°	35	23	0,65	38,5°	40,8°	1.VI	44	19	0,43	38,7°	35,7°
19.V	43	39	0,90	37,6°	36,4°	34	30	0,88	37,4°	40,3°	5.VI	39	26	0,66	38,1°	35,5°
20.V	44	27	0,60	38,0°	36,2°	20	24	0,60	37,5°	40,0°	9.VI	31	21	0,67	38,7°	35,8°
21.V	44	—	—	—	—	37	29	0,78	37,3°	39,5°	13.VI	32	21	0,65	38,7°	35,9°
Среднее	41	34	0,86	38,2°	36,4°	36	31	0,90	37,8°	40,0°		38	23	0,62	38,6°	35,8°
Валя (макак-резус)																
15.V	40	43	0,07	38,9°	38,1°	47	21	0,44	38,5°	39,5°	23.V	28	16	0,57	39,0°	37,8
16.V	38	30	0,78	38,0°	37,7°	28.V	27	1,05	38,3°	39,2°	—	—	—	—	—	—
17.V	39	31	0,79	38,5°	38,4°	30	20	0,66	38,6°	41,1°	1.VI	33	23	0,69	40,1°	37,1°
19.V	34	25	0,70	37,9°	38,2°	29	19	0,65	36,4°	39,7°	5.VI	40	26	0,65	38,8°	38,2°
20.V	32	20	0,60	37,8°	38,4°	21	24	1,0	37,7°	39,8°	9.VI	52	24	0,75	39,4°	37,7°
21.V	34	38	1,12	38,3°	—	22	15	0,68	37,5°	39,0°	13.VI	37	16	0,45	38,2°	38,0°
22.V	35	48	1,4	38,5°	38,3°											
Среднее	36	34	0,92	38,2°	38,2	30	21	0,75	37,0°	39,7°		34	21	0,62	39,1°	37,8°

Пегя (макак-резус)

Продолжение

Дата	Нормальная температура 2-й день						Дата RQ	Нормальная температура 4 день					
	O ₂ CO ₂ RQ			Температура тела		O ₂ CO ₂ RQ			Температура тела				
				до на- гревания	после нагрева- ния				до на- гревания	после нагрева- ния			
24.V 29.V 2.VI 6.VI 10.VI 14.VI	37 40 40 36 42 32	23 25 33 23 27 24	0,62 0,62 0,82 0,63 0,64 0,75	37,9° 36,9° 38,3° 37,8° 37,8° 38,4°	36,5° 36,8° 36,3° 35,8° 35,9° 36,5°	26.V 31.V 4.VI 8.VI 12.VI 16.VI	32 44 45 38 34 33	23 31 25 24 28 24	0,71 0,70 0,55 0,63 0,83 0,72	38,8° 38,3° 38,5° 37,3° 37,9° 38,1°	36,5° 36,0° 35,8° 36,2° 36,9° 36,0°		
Среднее	38	26	0,68	37,8°	36,3°		38	26	0,69	38,2°	36,2°		
Валя (макак-резус)													
24.V 28.V 2.VI 6.VI 10.VI 14.VI	35 40 27 25 27 26,6	25 25 20 18 14 24	0,71 0,62 0,74 0,72 0,51 0,92	38,5° 37,8° 38,4° 38,6° 38,7° 37,9°	38,0° 38,0° 37,0° 38,0° 38,1° 38,1°	26.V 31.V 4.VI 8.VI 12.VI 16.VI	48 36 27 30 28 31,5	36 30 16 21 16 19	0,75 0,83 0,66 0,70 0,57 0,61	38,4° 38,5° 38,3° 38,3° 37,9° 38,7° 38,7°	38,3° 38,3° 38,3° 38,3° 37,9° 38,2° 37,8°		
Среднее	30	21	0,70	38,3°	38,1°		33	23	0,69	38,4°	38,1°		

25°, где и определялся газообмен в течение следующих 4 часов. Опыты ставились в мае и сентябре вечером (Гаспарон) и утром (Чичико).

В следующих таблицах (4 и 5) приведены данные для 2 обезьян.

Таблица 4. Чичико (гамадрил)

До нагревания	После нагревания					Примечания
	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день	
74 см ³ O ₂ 87 » O ₂ 74 » O ₂ 76 » O ₂	68 см ³	37 см ³	43 см ³	45 см ³	48 см ³	4 часа после нагревания

Таблица 5. Гаспарон (гамадрил)

До на- гревания	После нагревания										Примечания
	1-й день		2-й день		3-й день		4-й день		5-й день		
	O ₂ в 1 ми- нуту в см ³	Темпера- тура тела	O ₂ в 1 ми- нуту в см ³	Темпера- тура тела	O ₂ в 1 ми- нуту в см ³	Темпера- тура тела	O ₂ в 1 ми- нуту в см ³	Темпера- тура тела	O ₂ в 1 ми- нуту в см ³	Темпера- тура тела	
66 см ³ O ₂	60	38,7°	54	39,0°	71	—	41	39,8°	39	38,8°	Первые 2 ча- са после на- гревания
56 » O ₂	56	37,4°	55	37,3°	—	—	55	36,9°	52	36,4°	Вторые 2 ча- са после на- гревания

Из приведенной таблицы очевидно, что всюду после нагревания наступает резкое понижение обмена, которое держится в течение весьма продолжительного времени. Данные, полученные на этих обезьянах, резко отличаются от данных для макак и могут говорить о связи, существующей между химической терморегуляцией (имея в виду нервный механизм, играющий установочную роль в процессах изменения обмена) и явлениями последующего действия, принимаемые обычно как отражение специального гуморального механизма регуляции обмена при высоких температурах среды.

Все эти данные, полученные на коротких опытах, были сопоставлены с длительными многодневными нагреваниями. Последние имели целью проследить влияние этого фактора на уровень обмена во время нагревания, а также в последующий период. Эти данные, проведенные на обезьянах макаках-резус, показали значительное отличие от влияния нагревания в течение короткого времени.

Длительные (5-дневные) опыты на обезьянах макаках-резус

Подопытными животными были молодые макаки-резус: Сатурн, Юля и Борис (вес 3,5; 3,3 и 3,8 кг).

У животных определялся основной обмен при температуре 22° в течение нескольких дней. После этого животные переносились в термостатную камеру при температуре $39-40^{\circ}$, где оставались непрерывно в течение 5 суток. В течение этого времени у них регулярно измерялась температура тела каждые 2 часа, утром с 8—12 и вечером с 6—10 определялся газообмен в камере Реньо при той же высокой температуре. Таким образом, животное непрерывно оставалось при высокой температуре в течение 120 часов. Одна обезьяна (Сатурн) перед непрерывным нагреванием, 4 дня подряд помещалась ежедневно в камеру Реньо при температуре 40° на 4 часа, где также определялся газообмен. В течение всего периода нагревания пищевой режим подопытных обезьян оставался обычным. Пища подалась нормально.

Полученные результаты представлены на следующих диаграммах (рис. 4).

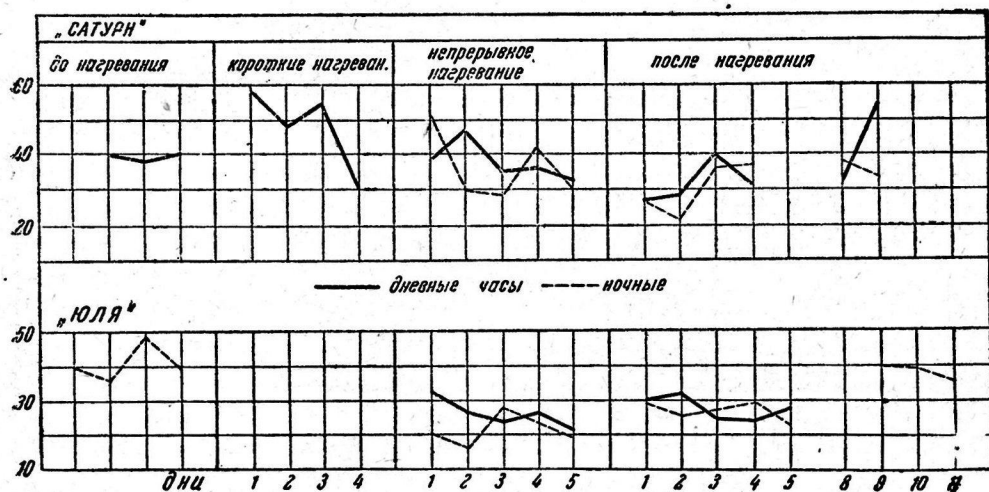


Рис. 4. Влияние длительного нагревания обезьян на потребление O_2 (в $см^3$ в 1 минуту)

Короткие нагревания у Сатурна не только не вызвали понижения обмена, но, наоборот, показывают значительное повышение до 40% . Это повышение держится в течение 3 дней, потом падает ниже исходного уровня. Переход к непрерывному нагреванию не меняет картины, обмен мало меняется по сравнению с исходным уровнем, показывая довольно значительные колебания. Одновременно наблюдается значительное повышение температуры тела как во время коротких, так и при длительных нагреваниях. После нагревания животное было перенесено в температуру 22° , где и оставалось под наблюдением в течение 9 дней. В течение этого времени продолжалось определение газообмена при 22° по вышеописанной методике. Как видно из диаграмм, обмен оказывается у Сатурна здесь пониженным в 1-й и 2-й день после длительного нагревания. На 3-й, 4-й, 8-й и 9-й день обмен держится уже на исходном уровне.

В опытах на Юле картина несколько иная. Потребление O_2 во время 5-дневного непрерывного нагревания держится на низком уровне (падение до 40%), имея тенденцию понижаться от 1-го к 5-му дню нагревания. После прекращения нагревания потребление O_2 в 1-й день резко возрастает, на 2-й день понижается, достигая на 5-й день почти исходного уровня. Следует остановиться на разнице между уровнем обмена днем и ночью в этих опытах. Как во время, так и после нагревания уровень обмена ночью ниже, чем днем (су-

точная ритмика). Колебания дневного обмена значительно больше, нежели ночного. Однако восстановление после нагрева наступает днем и ночью одновременно.

Вес животного остается неизменным. Таким образом, в результате длительного (3-дневного) нагревания обезьян имеет место постепенное падение потребления O_2 , продолжающегося и после нагревания в течение 5—8 дней (рис. 5).

Литературных данных по рассматриваемому вопросу чрезвычайно мало. Hart на серых мышах обнаружил в результате многодневного и многонедельного нагревания при температуре $32-40^\circ$ атрофию щитовидной железы. Макроскопически железа оказывается уменьшенной, коллоид фолликул исчезал. В противоположность им мыши, содержащиеся при температуре $5-7^\circ$, показали ясную гипертрофию щитовидной железы. На этом основании Hart делает вывод об атрофии щитовидной железы и связанным с ней уменьшением энергетических затрат при нагревании организма.

Выводы Hart были подтверждены Engelmann, показавшим, что при многодневном (4—5 недель) содержания морских свинок при температуре 33° , обмен покоя у них оказывается пониженным на 24%. Это понижение имело место как при расчете на вес, поверхность тела, так и на 1 г белков тела. Тот же автор при коротком нагревании (около 1 часа) морских свинок при температуре 33° не обнаружил никаких изменений обмена.

Основой положений о второй химической терморегуляции, выдвинутой школой Kestner в работах Wilbrandt и Plaut, Kestner и Plaut, Kestner и др., были наблюдения над последующими после нагревания изменениями обмена. Изучение обмена непосредственно во время нагревания не дает истинного представления об уровне тканевого обмена, так как последний маскируется изменениями дыхания — полипноэ. С этой точки зрения изучение обмена при высоких температурах представляет значительные затруднения у огромного большинства животных (грызуны, хищники, многие копытные). Лишь у человека, обезьян, однокопытных реакции полипноэ в настоящем смысле нет и обмен при высоких температурах незначительно искажается. Поэтому изменения обмена при переходе от средних температур к высоким, так называемым температурам «критической точки» (точка наименьшего обмена), имеет совершенно различное физиологическое значение у этих различных групп животных. Для животных, имеющих реакцию полипноэ, этот переход есть включение дополнительно к сосудистой и химической регуляции тепла — регу-

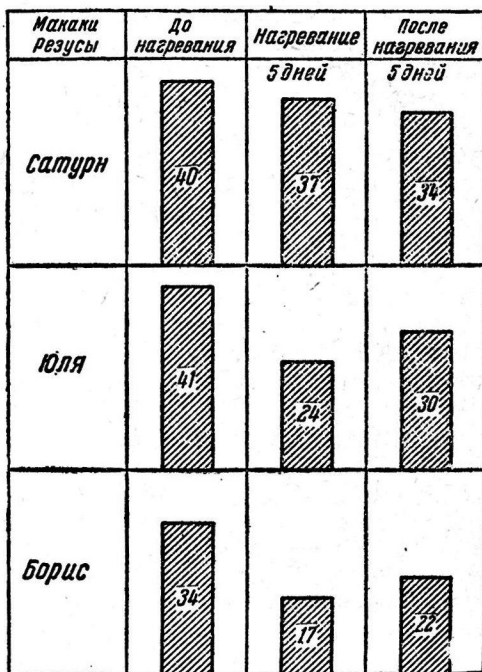


Рис. 5. Изменение уровня потребления O_2 (в cm^3 в 1 минуту) под влиянием длительного нагревания у обезьян-макак

ляции дыханием. Для других повышение обмена означает уже начало повышения тканевого обмена, момента, говорящего о значительных нарушениях терморегуляции (энергетический расход на поотделение можно, повидимому, считать весьма небольшим, поэтому нам представляется, что объектом изучения явлений второй химической терморегуляции должны быть именно животные, не имеющие полипноэ). В этих случаях, как было видно из предыдущего, обмен веществ после нагревания все же не дает одинаковой картины у различных животных. Животные, обладающие хорошо выраженной химической терморегуляцией, показывают и заметное падение обмена после нагревания. При этом определяющим фактором являются те температурные условия, в которых животное помещается до и после нагревания. Для собак, опыты на которых ставились в августе при температуре среды около 26° , близкой к температуре критической точки этих животных, явления последствия в этих условиях отсутствуют. Для шакалов, обладающих более высокой температурой критической точки, при температуре 23° имело место падение обмена. У енотовидной собаки — животного, у которого химическая терморегуляция при средней температуре почти отсутствует, не наблюдалось явлений последствия. Таким образом, в явлениях последствия можно видеть некоторое отражение реакций обмена на нагревание, но эта реакция накладывается на основной фон, т. е. состояние терморегуляции до нагревания, лучше всего выражаемой так называемым явлением «температурной адаптации термогенеза» (Gaja, Geléno). У обезьян гамадрилов и шакалов можно видеть реакции последствия, но они связаны, повидимому, с различиями в химической терморегуляции у этих животных. При слабом развитии терморегуляции после коротких нагреваний у макаков последствие почти полностью отсутствует. Совершенно иное действие на обмен оказывает длительное воздействие высоких температур. Здесь у обезьян макак наблюдается значительное падение обмена, длительно возвращающееся к исходному уровню.

Различия в действии коротких и длительных нагреваний могут быть истолкованы как результат различного механизма регуляции обмена при высоких температурах в зависимости от длительности действия. При коротких нагреваниях наступает (и притом, как это было показано выше, очень быстро) быстрое падение обмена, имеющее в своей основе нервные импульсы, идущие из центров регуляции тепла и, вероятно, координирующиеся в высших отделах центральной нервной системы. Это быстрое действие обязано главным образом нервным импульсам и имеет сравнительно незначительную инерцию течения (последствия). Этот механизм лежит в основе всех изменений обмена при коротких изменениях температуры среды. Совершенно иные отношения наступают при длительном нагревании. Здесь наблюдается стойкое падение обмена, поддерживаемое непрерывными термическими воздействиями и поддерживающее весь тепловой баланс в равновесии на новом, созданном температурными условиями среды, уровне. Здесь наблюдаются длительные реакции последствия: понижение обмена много дней после нагревания.

Реакция последствия определяется прежде всего видовыми признаками животного, наличием у него функциональных признаков химической терморегуляции. Далее, не меньшее значение имеет и исходный температурный фон. Этот фон также оказывается различным для различных видов и будет зависеть от общей установки организма данного вида на температуру внешней среды.

Наконец, третьим фактором является длительность нагревания.

Как нам показывают приведенные выше данные, снижение обмена можно наблюдать и в самом начале нагревания, однако механизм этого снижения при коротких и длительных нагреваниях различен. Реакция при коротком нагревании быстро исчезает и является, по-видимому, следствием нервных импульсов, регулируемых в значительной мере корковыми влияниями. Длительное нагревание, вызывая значительную перестройку обмена веществ на новый уровень температурной среды, связано главным образом с гуморальными изменениями, в том числе и желез внутренней секреции. Отсюда нам думается, что представление о химической терморегуляции должно быть много сложнее, нежели представление о последствии как о процессе, отражающем изменения, происходящие во время нагревания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolpert, Arch. Hygiene, 33, 1898.—2. Walbaum, Arch. exp. Path. u. Pharm., 72, 1918.—3. Martin, Philosoph. Transact., 195, 1902; Lancet, 11, 1930.—4. Plaut u. Wilbrandt. Ztschr. Biol., 73, 1920.—5. Gessler, Ergebnisse Physiol.—6. Grafe, Oppenheim. Handb. d. Biochemie, 9, 1927.—7. Миттельштедт, Влияние высоких температур и т. д., Медгиз, 1934.—8. Eukmann, Pflüg. Arch., 44, 1896.—9. Ozo-rio de Almeida, Journ. physiol. et pathol. génér., 10, 1919; 22, 1927.—10. Geli-neo, Biologia generalis, 12, 1936.—11. Mark R., Arbeitsphysiologie, 2, 1930.—12. Lil-jestrand, Skandin. Arch. Physiol., 35, 1918.—13. Pembeу, Journ. Physiol., 18, 1897.—14. Kestner, Handb. vergleich. Physiol. Wintersteins, 2, 1924.—15. Слоним и Щербакова, Бюллетень ВИЭМ, № 11—12, 1935.—16. Слоним, Цыбина, Щербакова, неопубликована.—17. Слоним, Ольянская, Щербакова, Цыбина, Безуевская, Жила, Труды 6-го Всесоюзного съезда физиологов, Тбилиси, 1937.—18. Hart, Pflüg. Arch., 406, 1922.—19. Engelmann, Arbeitsphysiologie, 2, 1931.—20. Слоним, Физиологич. журнал СССР, 22, 1937.—21. Gaja, C. r. Soc. Biol., 101, 1929.

THE AFTER-EFFECT OF HIGH SURROUNDING TEMPERATURE ON GAS EXCHANGE AND BODY TEMPERATURE

(ON THE SO-CALLED «SECOND CHEMICAL THERMOREGULATION»)

A. D. Slonim and O. P. Shcherbakova

Laboratory of General Physiology, Subtropic Branch
of the All-Union Institute of Experimental Medicine
(Head of Laboratory — A. D. Slonim; Scientific
Direction — Prof. C. M. Bykov)

The author studied the alterations of gas exchange and body temperature following directly upon heating of animal to 40°C for varying lapses of time. After brief exposure to high surrounding temperature (during 4 hours) a fall in gas exchange was observed only in animals with the critical point situated at high surrounding temperature (hamad-rill monkey, jackal) or with a highly efficient chemical thermoregulation. In the dog, possessing a lower critical point and in *Macacus* the chemical thermoregulation of which is less elaborated, these alterations are considerably less marked. The after-effect of high temperature on metabolic level is also very slight in the raccoon-dog, whose chemical thermoregulation is very weakly developed.

In dogs submitted to heating of very short duration the onset of polypnoe is preceded by a brief and considerable fall of metabolism below the temperature level of the critical point.

Prolonged heating (during 5 days) of *Macacus* monkeys results in a steep fall of metabolism, the original level of which is not restituted within 10 days. On the basis of the experimental data it is concluded, that the phenomena of after-effect are connected with the general manifestations of chemical thermoregulation in the tested animal species and under the respective physiological conditions.

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ НЕРВНЫХ И ГУМОРАЛЬНЫХ РАЗДРАЖИТЕЛЕЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

СООБЩЕНИЕ I. СИМПАТИЧЕСКИЕ ВЛИЯНИЯ НА ПАРАСИМПАТИЧЕСКУЮ СЕКРЕЦИЮ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ СОБАКИ

М. Я. Михельсон

Из фармакологической лаборатории Медицинского института, Горький

Поступила в редакцию 28.IV.1938 г.

«Я весьма склонен к мнению, — писал J. Langley в 1878 г. (1), — что видимое тормозящее действие симпатического нерва на хорду является не прямым тормозящим действием, а косвенным эффектом, вызванным сильным сужением артерий с последующим уменьшением количества крови, протекающей через железу. Это сужение имеет место при сильном раздражении симпатического нерва и, как показали Людвиг и Фрей, происходит и тогда, когда симпатический нерв и хорда раздражаются одновременно максимальными токами».

Langley считал, что нет никакой необходимости допускать существование специальных, тормозящих слюнную секрецию симпатических волокон, как это делал Czermak (1857) (2), так как все известные ему факты торможения хордальной секреции при раздражении симпатического нерва можно объяснить взаимодействием секреторных и сосудосуживающих симпатических влияний. Точно так же Langley объяснял и симпатическое торможение пилокарпиновой слюнной секреции (3). Этот взгляд Langley, высказанный в 1878 г., не был, насколько мне известно, никем опровергнут экспериментально, хотя тормозящая функция симпатического нерва по отношению к слюнной секреции исследовалась многими авторами. Gley (1889) (4) связывал, правда, симпатическое торможение пилокарпиновой секреции с функциональным состоянием железы, однако Gley не приводит каких-либо экспериментальных данных, позволяющих отбросить решающую роль изменений кровоснабжения в наблюдавшихся тормозящих явлениях.

Острогорский (1894) (5) видел усиление пилокарпиновой секреции после перерезки хорды при болевом рефлекторном раздражении. Секреция, вызванная раздражением хорды, не усиливалась в его опытах рефлекторным раздражением. Отсюда Острогорский делает вывод, что существуют специальные, тормозящие слюнную секрецию симпатические волокна, которые парализуются, по его мнению, пилокарпином, после чего легко проявляется функция секреторных симпатических волокон.

Рефлекторное торможение слюнной секреции, описанное в 1873 г. И. П. Павловым (6), сохранялось и после перерезки симпатических путей.

В опытах Yarelli (7) роль симпатического нерва в осуществлении рефлекторного торможения не исследовалась.

Сергиевский повторил в 1928 г. (8) опыты Langley с торможением пилокарпиновой секреции подчелюстной железы кошки при раздражении симпатического нерва и тоже объяснил свои опыты с точки

зрения Langley: симпатическое торможение секреции обусловлено ограничением кровоснабжения.

Слюногонное действие симпатического нерва, бесспорно доказанное еще работами Ludwig (1856) и Czernak (2), осложняется феноменом «увеличенной симпатической слюнной секреции» после раздражения хорды, который был впервые отмечен Bradford (10) и подробно разработан Langley (1889) (11). Последний объясняет это явление «повышением возбудимости» слюнной железы к симпатическому воздействию в результате раздражения черепномозгового нерва. При этом сам Langley оговаривается относительно неопределенности термина «повышение возбудимости» (11).

Попытка Mathews (12) и Anger (13) полностью свести феномен «augmented secretion» к механическому выдавливанию слюны из протоков встретила возражение в работах Бабкина и McLarren (14), которые на основании наблюдений над изменением просвета инфицированных слюнных протоков с помощью лучей Рентгена пришли к выводу, что «увеличенная секреция» составляется из двух фаз: первой — механической (выдавливание ранее образованной слюны из протоков) и второй — истинно секреторной.

Механизм этой истинно секреторной фазы «увеличенной симпатической секреции» остается нерасшифрованным.

Учение о гуморальной передаче нервного возбуждения дало повод для многочисленных исследований иннервации слюнных желез.

W. E. Henderson и O. Loewi (15) в 1905 г. и Demoor (16) в 1913 г. уже высказывали предположения о значении специфических химических веществ в механизме слюнной секреции.

Работами лаборатории Бабкина (17), а также исследованиями Beznak (18), Summarais (19) и Secker (1934—1936) (20) было доказано образование ацетилхолиноподобных веществ при раздражении барабанной струны и адреналиноподобных — при раздражении симпатического нерва.

Эти исследования не расшифровали, однако, ни симпатического торможения слюнной секреции, ни истинно секреторной фазы «увеличенной секреции».

Таким образом, функция симпатического нерва по отношению к слюнной железе и взаимоотношения его с черепномозговым нервом не представляются в настоящее время достаточно изученными.

По отношению к скелетной мышце роль симпатической иннервации стала доступной плодотворному изучению только тогда, когда Гинецинский приступил в лаборатории акад. Л. А. Орбели к исследованию роли симпатического нерва на фоне непрерывной деятельности мышцы. В этом аспекте исследование роли симпатического нерва по отношению к слюнной железе, насколько мне известно, еще не производилось.

Задачей настоящего исследования является изучение влияния симпатического нерва и действия гуморальных раздражителей на фоне длительной секреторной деятельности слюнных желез собаки с учетом кровоснабжения желез.

МЕТОДИКА

Опыты были проведены на 58 собаках в условиях острого эксперимента.

Подавляющее большинство опытов было произведено под люминаловым наркозом. Вечером накануне опыта голодная собака получала люминал в дозе 0,12—0,15, на 1 кг веса *per os* в молоке. Достаточная для операции степень наркоза развивается через 5—6 часов. Опыт начинался обычно на утро следующего дня, т. е. через 7—10 часов после приема люминала. Если сон не был доста-

точно глубокой, в начале опыта давалось немного эфира. Через некоторое время надобность в нем обычно отпадала.

Погружные электроды накладывались на периферический отрезок язычного нерва до отхождения барабанной струны или непосредственно на хорду.

Секреторный нерв околоушной железы (якобсонов нерв) раздражался в случае необходимости в стволе п. *auricula temporalis*.

В вартонов и стенонов проток вставлялись канюли, соединенные с электрическими каплеписцами. В случае надобности то же проделывалось на другой стороне.

Шейный симпатический нерв отделялся от блуждающего на месте их расхождения у верхнего шейного узла и тоже укреплялся на электродах.

Кровоснабжение железы учитывалось путем регистрации ее венозного оттока по обычному способу [Henderson и Loewi (15) Анохин и Иванова (21)]. Все вены, впадающие в наружную яремную, кроме одной вены подчелюстной железы, тщательно перевязывались с таким расчетом, чтобы в яремную вену поступала кровь только из железы. После этого наружная яремная вена перерезалась, ее дистальный конец выворачивался на канюлю Веселкина-Карташевского, соединенную водно-воздушной передачей с электрокаплеписцем. Если непрерывная потеря крови компенсируется внутривенными вливаниями раствора Локка, опыт может длиться 12—14 часов при хорошем состоянии собаки, несмотря на то, что животное теряет при этом больше половины своей крови.

Кровяное давление регистрировалось в общей сонной артерии противоположной стороны или же, чтобы не нарушать нормальную работу каротидных синусов, в бедренной артерии. Регистрация производилась с помощью канюль Веселкина с применением лимоннокислого натрия в 1—5% растворе или насыщенного раствора сернокислой магнезии. В части опытов запись производилась без применения противосвертывающих. На вывернутую артерию насаживался «интима к интиме» венозный мешок, сделанный обычно из наружной яремной вены. Давление в венозном мешке регистрировалось манометром Людвиг с водной передачей. Этот способ предохраняет, между прочим, от забрасывания ядовитых противосвертывающих в сосуды животного при резких изменениях давления.

Для инъекции растворов в общий кровоток канюля вставлялась в бедренную вену. Для введения веществ только в железу, минуя общий круг кровообращения, небольшая канюля ввязывалась против тока крови в одну из веточек наружной подчелюстной артерии, отходящих выше артерии, питающей железу. Остальные ветви *a. maxill. ext.* тщательно перевязывались. Таким образом, вещество, инъецированное через эту канюлю, попадая в *a. maxill. ext.*, неизбежно направлялось током крови через единственную не перевязанную веточку этой артерии в слюнную железу. Зажатием центральной части *a. maxill. ext.* на время инъекции можно было гарантировать животное от забрасывания вводимого вещества в общий кровоток.

Электрическое раздражение нервов производилось с помощью санного аппарата Дюбуа-Реймона. Первичная цепь питалась от 4-вольтового аккумулятора. Прерывание тока достигалось с помощью обычного звонкового прерывателя, дававшего около 35 перерывов в 1 секунду. Эта частота оставалась постоянной во всех опытах. По наблюдениям Н. Е. Введенского (1893) (22), эта частота является в данных условиях оптимальной. В месте наложения погружных электродов нерв покрывался ваткой, смоченной раствором Локка. Часть тока — и, вероятно, большая — могла идти через ватку, чем и объясняются высокие пороги раздражения в большинстве опытов.

1. Влияние нервных и гуморальных раздражений на пилокарпиновую секрецию слюнных желез

Для обеспечения длительной слюнной секреции парасимпатического типа сначала был использован пилокарпин.

После испытания порогов раздражения черепномозгового и симпатического нервов производилась инъекция пилокарпина. В дозах от 0,1 до 0,5 мг на 1 кг веса солянокислый пилокарпин, введенный в бедренную вену, вызывал через 20—30 секунд после инъекции энергичную секрецию подчелюстной и околоушной желез собаки. Секреция из околоушной железы начиналась более энергично, чем из подчелюстной, но быстрее уменьшалась, и уже через 10 минут после инъекции пилокарпина секреция подчелюстной железы оказывалась более обильной.

Из обеих желез отделение происходило весьма равномерно, достигая максимальной скорости почти с первых капель, и затем постепенно замедлялось до полной остановки в течение от 30 минут до 2 часов в зависимости от дозы пилокарпина.

Опыты с подчелюстной железой

До введения пилокарпина раздражение симпатического нерва на 1—2 см выше порога вызывало обычно отделение 1—2 капель слюны.

Инъекция солянокислого адреналина в бедренную вену в дозах от 0,01 до 0,1 мг на 1 кг веса также сопровождалась отделением капли, редко 2 капли слюны, но могла оставаться и без секреторного эффекта.

Затем в бедренную вену впрыскивался солянокислый пилокарпин (1—3 мг).

Как только скорость секреции становилась равномерной, вновь испытывалось раздражение нервов слюнной железы и внутривенное впрыскивание адреналина.

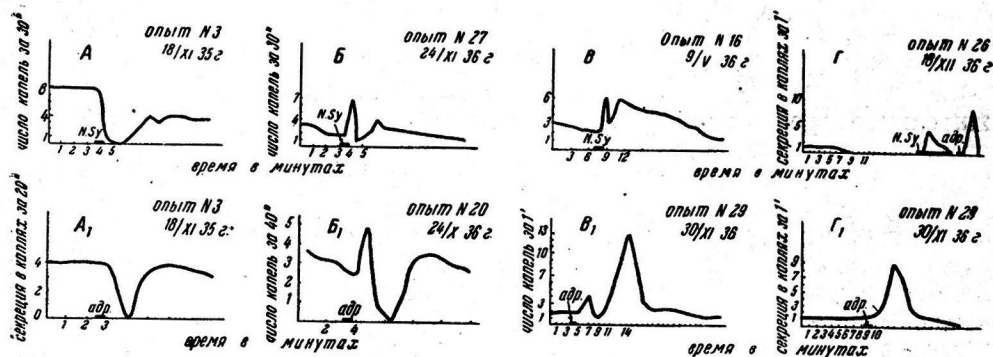


Рис. 1. Влияние раздражения симпатического нерва и инъекции адреналина на пилокарпиновую секрецию подчелюстной железы собаки. NSy — раздражение симпатического нерва на шее. Расстояние катушек на 2 см меньше порогового. Адр — инъекция солянокислого адреналина в количестве 0,75 мг на 1 кг веса в бедренную вену

Раздражение симпатического нерва во время равномерной пилокарпиновой секреции давало неодинаковый эффект в зависимости от состояния железы.

На фоне быстрой секреции через короткое время после введения пилокарпина раздражение симпатического нерва на шее током на 2—4 см выше порогового вызывало торможение секреции вплоть до полной остановки (рис. 1, A). Таким образом, подтвердились аналогичные наблюдения Langley, Gley и др. Это торможение выражено тем более ясно, чем сильнее раздражение симпатического нерва. При достаточной силе раздражения остановка секреции может продолжаться несколько минут.

Сюда же следует отнести и другое наблюдение. Если инъекции пилокарпина в кровь предшествовало сильное раздражение симпатического нерва, то пилокарпиновая секреция может наступить с опозданием на несколько минут.

По мере замедления пилокарпиновой секреции эффект симпатического раздражения постоянной силы и длительности изменяется. Из чисто тормозного он становится трехфазным (рис. 1,)

Первая фаза — кратковременное усиление секреции (иногда эта фаза может отсутствовать).

Вторая фаза — торможение.

Третья фаза — вторичное, более длительное усиление секреции.

По мере дальнейшего замедления пилокарпиновой секреции в трехфазном эффекте симпатического раздражения стирается вторая тормозная фаза, а третья фаза — длительное усиление секреции — становится все более ярко выраженной (рис. 1, В).

Нередко это вторичное длительное усиление сливается с первичным благодаря выпадению фазы торможения. Благодаря этому единственным результатом симпатического раздражения оказывается усиление замедлившейся с течением времени пилокарпиновой секреции.

Это усиление настолько значительно, что ни в коем случае не может рассматриваться как простое прибавление симпатической секреции к продолжающейся пилокарпиновой.

До пилокарпина раздражение симпатического нерва дает 1—2 капли слюны, а прибавление пилокарпиновой секреции при том же раздражении измеряется десятками капель. Этот факт находится в прямом противоречии с утверждением Langley, что пилокарпин пропорционально данному количеству парализует секреторные волокна хорды и симпатического нерва.

Усиливающий эффект на фоне медленной пилокарпиновой секреции бывает лучше выражен на железе, секретировавшей уже продолжительное время от большой дозы пилокарпина и замедлившей постепенно скорость секреции, чем на «свежей» железе, на которой такая же медленная секреция вызвана инъекцией небольшой дозы пилокарпина.

По окончании пилокарпиновой секреции раздражение симпатического нерва продолжает в течение некоторого времени давать усиленный эффект, который является, очевидно, вариантом феномена «увеличенной симпатической секреции» слюнной железы после парасимпатической (рис. 1, Г).

Инъекция адреналина в вену во время пилокарпиновой секреции дает всегда качественно одинаковый и при удачно подобранной дозе совершенно тождественный симпатическому раздражению эффект (рис. 1, А₁, Б₁, В₁, Г₁).

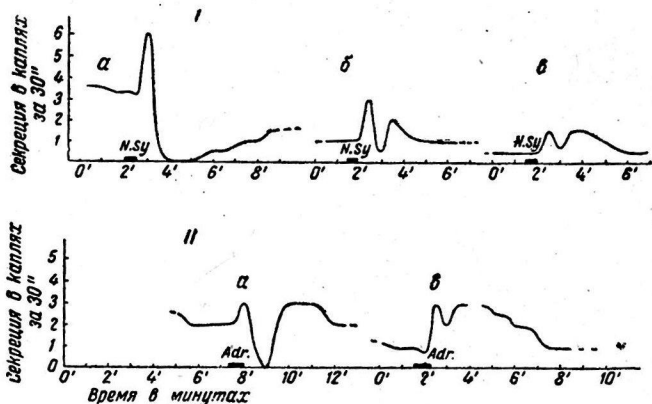
2. Симпатические влияния на секрецию подчелюстной железы, вызванную длительным раздражением барабанной струны

Когда описанные факты были твердо установлены, были поставлены аналогичные опыты с испытанием нервных и гуморальных воздействий на фоне непрерывной секреции, вызванной уже не пилокарпином, а раздражением барабанной струны.

Чтобы вызвать длительную и непрерывную хордальную секрецию, применялось прерывистое или непрерывное электрическое раздражение нерва. Прерывистое раздражение, обеспечивавшее длительную секрецию, обычно производилось короткими периодами в 1 минуту или 45 секунд, сменявшимися паузами в 30 секунд. Однако и непрерывным раздражением удавалось иногда вызвать многочасовую секрецию. Сила тока на 1 см превышала пороговую.

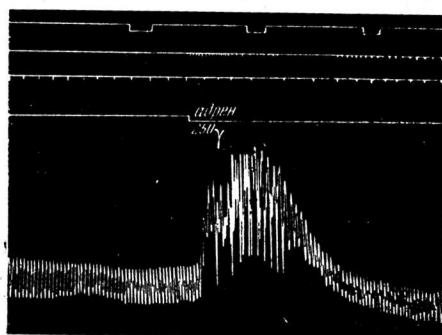
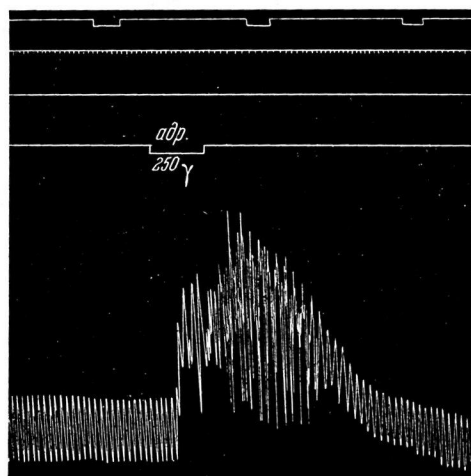
Эффекты раздражения симпатического нерва на шее и инъекции адреналина на фоне хордальной секреции настолько близко совпадают с результатами тех же воздействий на фоне пилокарпиновой секреции, что я позволю себе ограничиться приведением соответствующих кривых (рис. 2).

Рис. 2. I. Действие симпатического раздражения на хордальную секрецию подчелюстной железы. *N. Sy*—раздражение симпатического нерва на шее. Расстояние катушек 5 см. II. Действие инъекции адреналина на хордальную секрецию подчелюстной железы. *Adr.*—инъекция солянокислого адреналина 1:1 000 в количестве 1 см³ в бедренную вену.



3. Действие нервных и гуморальных раздражителей подчелюстной железы во время физостигминовой секреции

Инъекция физостигмина в общее кровяное русло нередко приводила к параличу дыхательного центра даже в дозах, не вызывающих еще в остром опыте слюнной секреции (0,04 мг на 1 кг веса). Во избежание общего токсического действия эзерин вводился непосредственно в артерию железы по методу, описанному выше. Введенный этим путем *eserinum salicyl.* 1 мг вызывал энергичную секрецию, длившуюся более 1,5 часа.



а

б

Рис. 3. Действие адреналина на секрецию подчелюстной железы, вызванную инъекцией эзерина в артерию железы.

Опыт 45. 26 I. 1937 г. Кобель 16 кг. Люминал 2, 1. Верхняя линия—время через 1 мин. 40 сек.; вторая линия сверху—венозный отток из железы; третья линия сверху—секреция; четвертая линия сверху—отметчик раздражения; внизу—кровяное давление в а. *carotis comm.* противоположной стороны. а—инъекция солянокислого адреналина 250γ в бедренную вену до эзерина; б—то же через 10 минут после инъекции 1 мг салициловокислого эзерина в артерию железы

Эффекты раздражения симпатического нерва и инъекции адреналина совпадали в условиях физостигминовой секреции с теми, которые наблюдались при пилокарпиновой секреции (рис. 3, а, б).

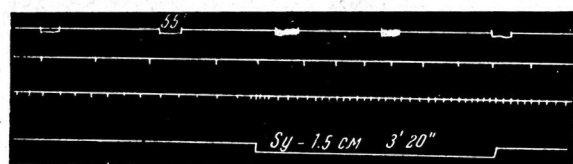
Следовательно, эффекты, наблюдавшиеся при применении пилокарпина, нельзя отнести за счет специфичности пилокарпиновой секреции, а следует, напротив того, считать типичными для характеристики симпатических воздействий на парасимпатическую секрецию железы вообще.

Опыты на околоушной железе

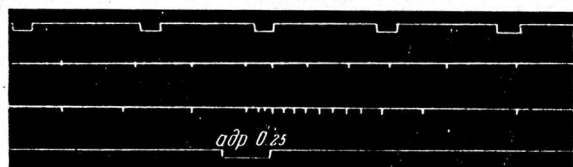
Секреторная функция симпатического нерва по отношению к околоушной железе собаки оставалась долгое время спорной, и очевидное доказательство ее получено только в условиях увеличенной секреции [Langley, 1889 (11)].

Тем более интересным представлялось проверить на этой железе то, что установлено было на подчелюстной.

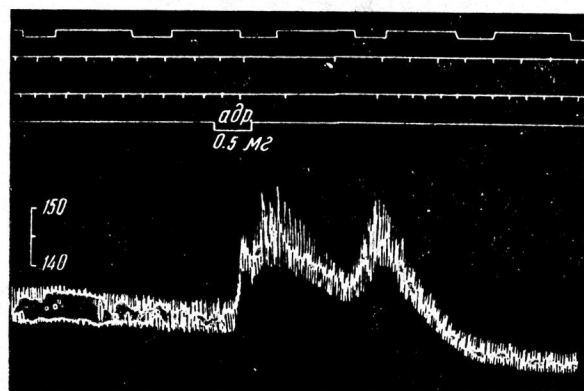
Чтобы исключить возможность передачи симпатических влияний на центр околоушной железы, яacobсонов нерв перерезался в стволе



a



б



в

Рис. 4. Опыт 26.18.XI.1936 г. через 30 минут после внутривенного введения 2 мг солянокислого пилокарпина. Верхняя линия—время (через 1 мин. 40 сек.); вторая линия сверху—секреция околоушной железы; третья линия сверху—секреция подчелюстной железы; четвертая линия сверху—отметчик раздражения. *a*—*Sy* 1,5 см 3 мин. 20 сек.—раздражение симпатического нерва на шее в течение 3 мин. 20 сек. Расстояние катушек 1,5 см. *б*—Тот же опыт. *Адр.* 0,25—внутривенная инъекция 0,25 мг солянокислого адреналина. *в*—Опыт 50.5.III.1937 г. Люминал. Через 10 минут после инъекции 2 мг пилокарпина. Верхние 4 линии, как на рис. 4а. Внизу—кровяное давление *Адр.* 0,5—инъекция 0,5 мг солянокислого адреналина в бедренную вену

n. auriculo-temporalis. Периферический отрезок нерва укреплялся на погружных электродах. Для сравнения секреция подчелюстной и околоушной желез регистрировалась одновременно. Условия опыта оставались прежними. Результаты показали полный параллелизм в эффектах симпатического раздражения и инъекции адреналина на обеих железах.

Правда, на околоушной железе эффекты были выражены бледнее, количественно слабее, чем на подчелюстной, но в качественном отношении одинаковость реакции настолько очевидна, что приводимые кривые навряд ли нуждаются в дополнительных комментариях. Единственный эффект, который трудно было получить на подчелюстной железе, это торможение энергичной парасимпатической секреции при раздражении симпатического нерва, но торможение от адреналина было выражено вполне отчетливо (рис. 4, а, б, в).

5. Роль сосудистой реакции в механизме описанных явлений

Учет сосудистой реакции производился в 40 опытах путем регистрации венозного оттока железы по способу, описанному выше.

Большинство опытов, проведенных по этому методу, показало отсутствие какой бы то ни было связи между первой фазой трехфазного эффекта раздражения симпатического нерва (resp. инъекции адреналина) и сосудистой реакцией.

Эту первую фазу — краткое усиление секреции — наиболее просто можно объяснить выдавливанием слюны из протоков железы благодаря сокращению ее мышечных элементов. В пользу этого взгляда говорит быстрота, с которой наступает это первоначальное усиление, и его кратковременность.

Что же касается второй тормозной фазы и третьей фазы длительного усиления, то экспериментальные данные можно разбить на две группы.

В большинстве случаев торможение и последующее усиление секреции сопровождаются адекватной сосудистой реакцией. Торможению секреции соответствует замедление венозного оттока, свидетельствующее о сужении сосудов желез, усилению секреции — увеличение венозного оттока. Сосудистая реакция может даже предшествовать во времени эффекту на секрецию, что делает особенно вероятной причинную связь между обоими явлениями (рис. 5, а и 5, б).

Эти наблюдения говорят в пользу точки зрения Ленглея, видевшего в сужении сосудов причину тормозящего эффекта симпатического раздражения.

Немалое число случаев, однако, демонстрирует полное отсутствие однозначных сосудистых изменений при наличии совершенно ясного тормозного и особенно последующего усиливающего эффекта на секреции (рис. 5, в).

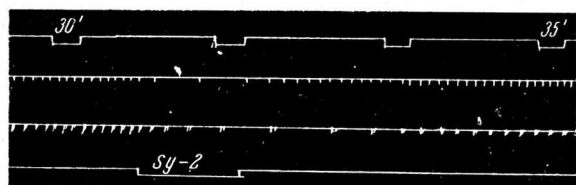
Более того, на протяжении одного и того же опыта нередко приходится видеть вполне адекватную сосудистую реакцию при раздражениях в начале опыта и ни малейшего изменения кровооттока железы в конце его, тогда как эффекты на секреции одинаково четки и в начале, и в конце.

Соотношение между сосудистой реакцией и секреторными эффектами при тех же воздействиях на фоне хордальной секреции оказывалось таким же, как и при применении пилокарпина. И в этом случае, наряду с большинством эффектов, сопровождавшихся адекватной сосудистой реакцией, можно было наблюдать случаи расхождения сосудистой и секреторной реакции.

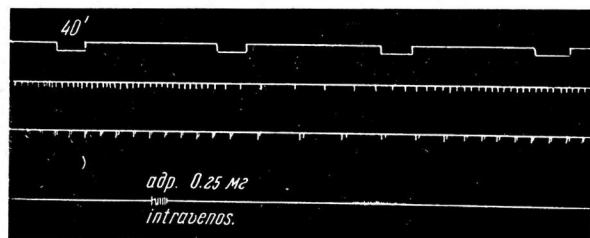
Как понять эти противоречивые факты? Мне кажется, что противоречие тут только кажущееся. Замечательное совпадение сосудистой и секреторной реакций в большинстве опытов и особенно тот факт, что сосудистая реакция может опережать секреторную во времени, делают бесспорным участие сосудистого компонента в описан-

ных секреторных изменениях. Нет, однако, никаких оснований возлагать на сосудистую реакцию (как бы адекватна она ни была) полную и исключительную ответственность не только за секреторные эффекты, но и за торможение секреции.

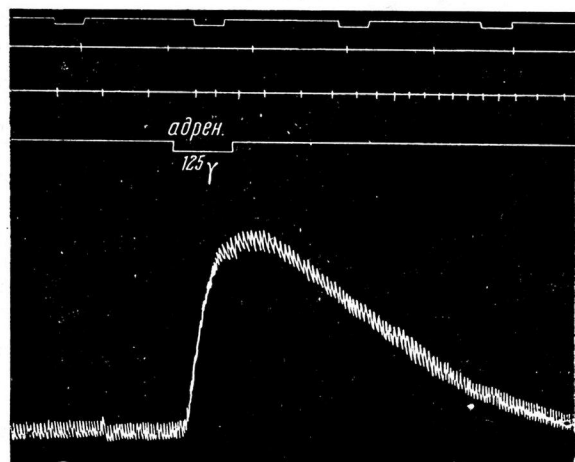
Напротив, случаи ясного торможения и усиления секреторной реакции, не сопровождающиеся соответствующими изменениями венозного оттока железы, свидетельствуют о том, что описанные влияния на секрецию могут осуществляться и без помощи сосудистой реакции — путем непосредственного воздействия симпатического нерва и адреналина на секреторные аппараты железы.



a



б



в

Рис. 5. а—Опыт 27. 21.XI.1936 г. Сука 10 кг. Люминал 1,5 г. Через 6 минут после внутривенной инъекции пилокарпина. Все линии, как верхние 4 линии на рис. 4. *Sy-2*—раздражение симпатического нерва на шее в течение 1 минуты, расстояния катушек 2 см. б—Тот же опыт. Через 16 минут после введения пилокарпина *адр.* 0,25 мг солянокислого адреналина в бедренную вену. в—Опыт 38. 3.I.1937 г. Кобель 17 кг. Люминал 2,5 г. Введен солянокислый кокаин (4 мг на 1 кг веса). Пилокарпина 2 мг за 42 минуты. Все линии, как на рис. 4. *Адр.* 125 γ—внутривенная инъекция 0,125 мг адреналина

Очевидно, в разнообразных проявлениях симпатического эффекта на секретирующей слюнной железе собаки имеют самостоятельное значение оба механизма: сосудистая реакция и непосредственное действие симпатического импульса и симпатикомиметических ядов независимо от изменения просвета сосудов.

Не исключено, например, что сосудистые волокна раньше секре-

торных выходят из строя по ходу острого опыта, и потому случаи симпатических эффектов, «не сводимых» на сосудистый компонент реакции, приходится большей частью на конец опытов.

За это говорят случаи, когда сосудистая реакция, весьма энергичная при первом раздражении, в дальнейшем быстро слабеет при повторных раздражениях в отличие от секреторной.

Применение кокаина для сенсibilизации слюнных желез к симпатическим воздействиям (Cannon, Vasey и др.) приводило и в нашем случае к значительному усилению и главным образом к удлинению как секреторной, так и сосудистой реакции железы на симпатические воздействия.

В этих условиях удалось совершенно ясно отдифференцировать усиливающий эффект адреналина на фоне пилокарпиновой секреции от сосудистых явлений.

Менее определенно обстояло дело с тормозными симпатическими и адреналиновыми эффектами, которые только в редких случаях (в опытах без кокаина) не сопровождались сужением сосудов железы.

Для того чтобы видеть в этих случаях доказательство тормозного действия симпатического нерва независимо от ограничения питания железы, необходимы были контрольные опыты с искусственным прекращением доступа крови к железе.

Зажатие обеих общих сонных артерий очень мало замедляло ход слюнной секреции, так как кровообращение железы, видимо, восстанавливалось через богатейшие анастомозы с системой позвоночных артерий в области каротидного синуса.

Зажатие наружной сонной артерии или даже *a. maxillar. ext.* вызывало значительное замедление секреции. Однако если сравнить замедление секреции от прекращения притока крови с тормозным эффектом симпатического раздражения или адреналина на слюнной секреции, то ясно выступит существенная разница: при симпатическом торможении секреция останавливается сразу, уже через несколько секунд после начала раздражения, тогда как при зажатии артерии слюноотделение уменьшается постепенно и никогда не останавливается так резко, как в первом случае.

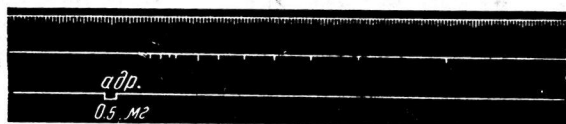
Можно, правда, и тут усмотреть чисто механическую причину такой разницы, допустив, что в случае зажатия питающей артерии кровь, заполняющая капилляры и мелкие артерии железы, еще некоторое время продолжает обслуживать секреторный процесс, тогда как при симпатическом воздействии мелкие сосуды органа сразу же сжимаются. Но это возражение отпадает, если вспомнить, что Czerniak получал секрецию слюнных желез на отрезанной голове, т. е. вообще без всякого кровоснабжения.

Для окончательного дифференцирования секреторного и сосудистого эффекта был применен предложенный Синельниковым способ, основанный на различных сроках дегенерации вазомоторных и секреторных волокон при перерезке симпатического ствола на шее, каудальнее верхнего шейного узла.

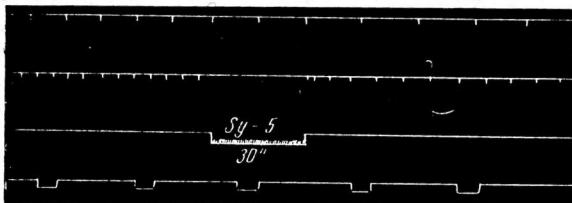
В опытах этой серии правый ваго-симпатический ствол перерезался на шее в асептических условиях за 72 часа до начала острого опыта. Раздражение преганглионарных симпатических волокон у самого верхнего шейного узла вызывало иногда вначале некоторое сужение сосудов, но по ходу опыта быстро исчезала обычно и эта вазомоторная реакция. Секреторный же эффект при достаточно сильном раздражении проявлялся долгое время. Секреторная реакция на адреналин (0,015—0,03 мг на 1 кг) оказалась чрезвычайно повышенной, причем иногда сосуды не суживались, а расширялись

(рис. 6, а). Приводимый на рис. 6 а, б, в симпатический и адреналиновый эффект на фоне пилокарпиновой секреции свидетельствует о полном расхождении секреторного и сосудистого эффекта. Особенно четко видны тормозные эффекты на фоне пилокарпиновой секреции, абсолютно не сводимые, вопреки предположению Ленглея, на сосудосуживающие влияния.

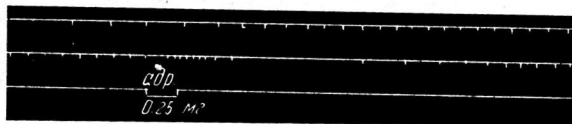
Аналогичные результаты, представленные на рис. 6, г, получены в условиях перерождения по Синельникову и на фоне непрерывного раздражения хорды.



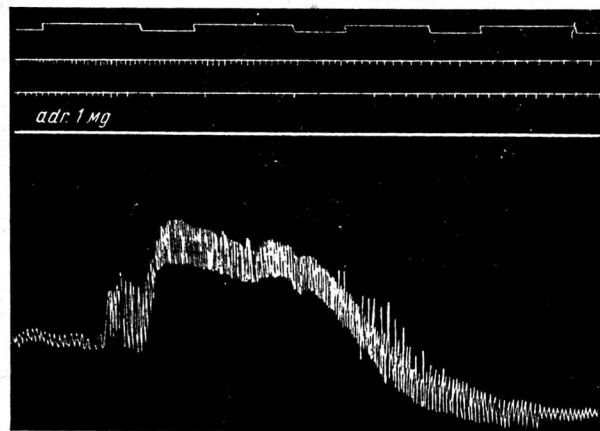
а



б



в



г

Рис. 6. Опыт 46. 30.I.1937 г. Кобель 16 кг. Люминал 2,2 г. 27.I. был асептически перерезан голосимпатический ствол на шее на 6 см выше верхнего шейного узла. Все линии, как на рис. 4. а—Адр., 0,5 мг—0,5 мг адреналина в бедренную вену. б—Через 10 минут после введения 2 мг пилокарпина. Sy—5—раздражение симпатического нерва на шее в течение 30 секунд. Вторичная катушка надвинута вплотную на первичную. в—Адр.—0,25 мг адреналина в бедренную вену. г—Опыт 47. 23.II.1937 г. Собака 11 кг. Морфин-эфир. 20. II. асептическая перерезка правого волосимпатического ствола на шее. Все линии, как на рис. 4. Секретия вызвана длительным раздражением барабанной струны. Расстояние катушек 5 см, порог 7 см. Адр. 1 мг—внутривенная инъекция 1 мг адреналина

Эти результаты позволяют отбросить всякие сомнения в том, что адреналин может тормозить энергичную парасимпатическую секрецию не косвенно, через сосудистый эффект, а непосредственным действием на секреторный аппарат железы.

Случаи торможения секреции при раздражении симпатического

нерва, не сводимые на сосудистый эффект, наблюдались сравнительно редко. Это можно объяснить тем обстоятельством, что к моменту опыта успели переродиться не только сосудосуживающие волокна к железе, но частично пострадали и секреторные.

Поэтому раздражение симпатического нерва порождало только слабые импульсы, а для тормозного эффекта необходимым условием является значительная сила симпатического раздражения.

Роль подъема кровяного давления в наблюдавшихся эффектах никак не могла быть решающей.

Во-первых, подъемы кровяного давления при инъекциях адреналина были одинаковы и в начале секреции, и в конце ее, а эффекты на секреции могли быть прямо противоположными.

Во-вторых, раздражение шейного симпатического ствола отнюдь не всегда сопровождалось подъемом кровяного давления, и имеются десятки четких симпатических эффектов на секреции при неизменном давлении.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Противоположные эффекты симпатического раздражения на слюнной секреции, в зависимости от различных условий, были отчасти известны еще первым исследователям иннервационных механизмов слюнных желез (лит. обзор).

Объяснения, принятые ими, должны быть, однако, подвергнуты пересмотру.

Для объяснения тормозящего эффекта симпатического раздражения в настоящее время существуют две неопровергнутые гипотезы.

Одна [Czermak (2), Острогорский (5)] предполагает существование в симпатическом стволе специальных тормозящих волокон.

Другая, наиболее последовательно проводившаяся Langley (1, 3), возлагает полную ответственность за тормозящее действие симпатического раздражения на сосудосуживающий эффект.

Может быть, наконец, еще третья точка зрения — торможение секреции есть результат спазма слюнных протоков, но ее несостоятельность нетрудно доказать. При таком механизме обязательно ускорение секреции во время выжимания содержимого протоков, т. е. перед остановкой, и по прохождении спазма, т. е. после остановки. И то, и другое может отсутствовать.

Существованием специальных, тормозящих слюнную секрецию симпатических волокон (Czermak, Острогорский) трудно объяснить, почему одно и то же раздражение симпатического нерва может вызвать противоположный эффект на слюнной железе.

В противоположных эффектах адреналина эта гипотеза не может объяснить ничего, так как точка приложения адреналина периферичнее нервного окончания.

Факты, положенные в основу гипотезы Langley, состоят в совпадении сосудосуживающего эффекта симпатического раздражения с торможением секреции.

Большинство моих опытов подтвердило это наблюдение.

Однако в ряде опытов, а особенно доказательно в случае заблаговременной перерезки симпатического нерва на шее удалось наблюдать чрезвычайно четкое торможение пилокарпиновой секреции вплоть до полной ее остановки при отсутствии какого бы ни было сосудосуживающего эффекта на слюнной железе.

Таким образом, симпатическое торможение слюнной секреции не определяется сосудистым эффектом, хотя и может сопровождаться им.

Одно и то же симпатическое воздействие, в зависимости от состояния железы и, в частности, ее концевой нервной аппаратуры, вызывает то торможение, то усиление секреции.

Иными словами, эффект симпатического воздействия (нервного или чисто гуморального) на слюнную секрецию определяется функциональным состоянием и уровнем деятельности нервно-секреторного аппарата железы.

Можно допустить, что симпатическое воздействие изменяет реакцию железы на ее парасимпатический раздражитель.

Действуя на железу, энергично секретирующую вследствие возбуждения ее парасимпатического аппарата, симпатический агент может понизить способность железы отвечать секрецией на это парасимпатическое раздражение или сделать концевой парасимпатический аппарат менее чувствительным к его возбудителям. Происходит торможение секреции.

Встречая в железе меньшую, слабую степень возбуждения парасимпатического прибора, тот же симпатический агент может повысить чувствительность нервно-железистого аппарата к постоянному слабому парасимпатическому раздражению. В результате усиление парасимпатической секреции, во много раз превосходящее простую сумму контрольного секреторного эффекта этого симпатического агента и продолжающейся парасимпатической секреции.

Как было доказано в соответствующем месте, и этот усиливающий секрецию симпатический эффект, так же как и тормозный, не может быть сведен к сосудистой реакции, так как может сопровождаться (например, в условиях кокаиновой сенсibilизации) не расширением, а, напротив, сужением сосудов.

При ослаблении парасимпатического возбуждения ниже порога вмешательство симпатического агента может сказаться чрезвычайно обильной секреторной реакцией. Это и есть явление «увеличенной секреции» в общем виде. Не может ли и в данном случае сыграть решающую роль повышение чувствительности железы к следующему парасимпатическому раздражению, сделавшее этот подпороговый раздражитель действенным? Такое предположение встречает серьезную опору в том давно установленном факте, что симпатическая слюна, полученная в условиях «augmented secretion», приближается по своему химическому составу к слюне парасимпатической (11).

Таким образом, можно думать, что «увеличенная симпатическая секреция» есть секреция по существу парасимпатическая, проявившаяся благодаря симпатическому воздействию. Я не касаюсь, конечно, в данном случае чисто механического компонента «увеличенной секреции», а имею в виду истинно секреторные явления.

Еще один существенный момент должен быть принят в расчет при анализе описанных фактов. Ряд исследований последнего времени доказывает, что появление в любом органе с вегетативной иннервацией симпатического (адреналиноподобного) медиатора вызывает ответное образование в самом органе парасимпатического медиатора (ацетилхолина) и наоборот.

На сердце лягушки Зубков (23) наблюдал образование ацетилхолиноподобного вещества при усилении сердечной деятельности и адреналиноподобного при ее угнетении. Hoff и Pächler (1935—1936) (24) наблюдали это явление на ряде органов и сформулировали его в общем виде. По отношению к слюнной железе подобная точка зрения была высказана Secker (1934—1936) (20), который видел сенсibilизацию слюнной железы кошки к симпатическим воздействиям, пользуясь эзерином, стабилизирующим, как известно, ацетилхолин.

В случае слюнной железы симпатическое и парасимпатическое вещества в малых дозах выступают в роли не антагонистов, а синергистов и, естественно, образование ацетилхолина в недрах железы при действии малых доз адреналина вызывает усиленный секреторный эффект, который было бы ошибочно приписать одному адреналину.

ВЫВОДЫ

1. На фоне секреторной деятельности подчелюстной и околоушной желез собаки, вызванной парасимпатическим раздражением (пилокарпин, эзерин, электрическое раздражение черепномозгового нерва), эффект раздражения симпатического нерва и инъекции адреналина определяется интенсивностью парасимпатической секреции: энергичная парасимпатическая секреция тормозится, слабая — усиливается под влиянием одних и тех же симпатических воздействий.

2. Одновременная регистрация секреции и венозного оттока подчелюстной железы показала, что не все наблюдавшиеся симпатические эффекты на секреции определяются сосудистыми изменениями, хотя и могут сопровождаться ими:

а) тормозные эффекты, в противоположность мнению Ленгеля, не определяются всецело сосудосуживающими влияниями и могут в особых условиях ими не сопровождаться; эти наблюдения не могут служить основанием для гипотезы о существовании специальных тормозящих симпатических волокон для слюнных желез;

б) усиление секреции при симпатических воздействиях часто развивается параллельно с увеличением кровоснабжения железы, но может (особенно отчетливо в условиях кокаиновой сенсibilизации) сопровождаться даже уменьшением венозного оттока из железы.

3. Эффекты симпатических воздействий на секрецию слюнных желез собаки определяются функциональным состоянием и уровнем деятельности периферического нервно-секреторного аппарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Langley, Journ. of Physiol., 1, 100, 1878.—2. Czermak, Sitzungsberichte d. Akademie zu Wien, 25, 3, 1857.—3. Langley, Journ. of Physiol., 1, 341, 364, 1878.—4. Gley, Arch. de Physiol. et Path. gén., 151, 1889.—5. Острогорский, Дисс., СПб, 1894.—6. Pavlov, Pflüg. Arch., 16, 272, 1878.—7. Yarelli, Ztschr. Biol., 51, 50, 1908.—8. Сергиевский, Русск. физиол. журн., 11, 123, 1928.—9. Ludwig, цит. по Czermak (2).—10. Brandford, Journ. of Physiol., 9, 292, 1888.—11. Langley, Journ. of Physiol., 10, 291, 1889.—12. Mathews, цит. по Бабкину Б. П., Русск. физиол. журн., 13, 5, 1930.—13. Anrep, Journ. of Physiol., 56, 263, 1922.—14. Babkin, McLaren, Amer. Journ. of Physiol., 81, 143, 1927.—15. Henderson und Loewi O., Naunyn-Schmid. Arch., 53, 625, 1905.—16. Demoor, Arch. Int. Physiol., 12, 52, 1913.—17. Babkin, Alley, Stavaky, Trans. Roy. Soc. Canada, V, 26, 89, 1932.—18. Beznak, Pflüg. Arch., 229, 719, 1932.—19. Guimaraes, C. r. Soc. Biol., 110, 1046, 1048, 1049, 1932.—20. Secker, Journ. of Physiol., 81, 81, 1934; 82, 293, 1934; 86, 22, 1936; 87, 30, 1936.—21. Анохин П. К., Иванова, Русск. физиол. журн., 13, 402, 1930.—22. Введенский Н. Е., Врачеб. дело, № 4, 89, 1893.—23. Зубков А. А., Сборн. докл. VI Всесоюз. съезда физиол., стр. 371, 1937.—24. Hoff H., Richler E., Klin. Wschr., 51, 1824, 1935; 1599, 1936.

WECHSELBEZIEHUNGEN ZWISCHEN NERVÖSEN UND HUMORALEN REIZEN DER SPEICHELSEKRETION BEIM HUND

MITTEILUNG I. SYMPATHISCHE EINFLÜSSE AUF DIE PARASYMPATHISCHE SEKRETION DER SPEICHELDRÜSEN BEIM HUND

M. J. Michelson

Aus d. Pharmakologischen Laboratorium des Medizinischen Instituts, Gorky

Im akuten Versuch wurde an der Submaxillaris und Parotis des Hundes der Einfluss von Reizung des Halssympathicus und von intravenöser Adrenalininjektion auf den Verlauf der Speichelsekretion untersucht, die durch Pilocarpin, Eserin oder dauernde Reizung der Chorda tympani hervorgerufen wird.

Der Effekt der sympathischen Beeinflussung war verschieden je nach der Intensität der parasympathischen Sekretion, auf deren Hintergrund der Reiz angewendet wurde: durch ein und dieselbe Sympathicus-Reizung oder bei der Injektion identischer Adrenalindosen wurde starke Sekretion bis zu völligem Stillstand gehemmt, schwache Sekretion aber um ein Vielfaches gesteigert.

Gleichzeitige Registrierung der Sekretion und der Durchblutung (venöser Abfluss) der Submaxillaris ergab, dass Hemmung der Sekretion meist mit verminderter Blutversorgung einhergeht, während der venöse Abfluss bei verstärkter Sekretion mit erhöhter Geschwindigkeit erfolgt.

Die beobachteten Einflüsse auf die Sekretion sind aber nicht durch die Gefäßeffekte bedingt, denn sie können unter speziellen Verhältnissen auch ohne diese Erscheinung treten (so zum Beispiel bei Degeneration der sympathischen Nervenfasern der Gefäße nach Ssinelnikow).

Demnach sind die Effekte der sympathischen Beeinflussung der Speicheldrüsen des Hundes durch den Funktionszustand und durch die jeweilige Tätigkeitsintensität des peripherischen neurosekretorischen Appa-

О ВОЗМОЖНОСТИ КОРКОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЖЕЛЕЗИСТОЙ ТКАНИ

М. Я. Михельсон

Из отдела общей физиологии (зав.—проф. К. М. Быков) Ленинградского филиала ВИЭМ и фармакологической лаборатории Горьковского медицинского института

Поступила в редакцию 19.XII.1937 г.

Некоторые исследования последнего времени сделали очень вероятным предположение, что регулирующая роль коры головного мозга распространяется не только на функцию отдельных органов, но и на важнейшие общие процессы в организме, подчиняя высшей нервной деятельности целые функциональные системы и активно воздействуя на состояние тканей животного.

Особенно убедительными в этом отношении являются работы Р. П. Ольянсковой, которой удалось выявить мощные регуляторные влияния высшего отдела нервной системы на такой всеобщий жизненный процесс, как тканевое дыхание.

В свете этих исследований, естественно, встал вопрос о возможности корковых влияний на одно из важнейших жизненных свойств клетки и тканей организма — на их проницаемость.

Этот вопрос казался нам тем более назревшим, что влияние нервной системы (преимущественно вегетативной) на тканевую проницаемость подтверждается многочисленными исследованиями, выполненными на самых разнообразных объектах по отношению к различным тканям.

Уже гипотеза Heidenhain о трофической роли симпатической иннервации слюнных желез предполагает изменение проницаемости железистой ткани при нервном влиянии. Asher и Jost (1) наблюдали увеличение содержания NaCl в моче при раздражении симпатических нервов почки. При десимпатизации слюнной железы Asher и сотрудники (2) наблюдали уменьшение NaCl в слюне, несмотря на ускорение секреции, сопровождающееся по закону Heidenhain-Werter увеличением выделения хлора.

Применение методики витального окрашивания дало возможность Magnus-Alsleben (3) получить некоторые указания на местное повышение проницаемости сосудов после полной денервации данной области тела.

Gabbe (4) доказал прямое действие симпатической иннервации на проницаемость сосудов: коллоидная краска вассерблау проникает в ткани мышц только на десимпатизированной стороне.

Kajikawa (5), Yamamoto (6) установили в лаборатории Ашера понижение проницаемости сосудов передней камеры глаза после нарушения симпатической иннервации и повышение проницаемости тканей некоторых других областей тела после десимпатизации. Описанные изменения не совпадали во времени с периодом расслабления тонуса сосудов после операции, а оставались в полной мере и после восстановления тонуса.

Большой интерес представляют гормональные влияния на проходимость тканей. Посредством определения фосфорной кислоты по Эмбдену-Ланге (7) установлено уменьшение проницаемости мышечной ткани под влиянием адреналина.

Пользуясь тем же методом, Okamoto (8) установил увеличение проницаемости мышц под действием пилокарпина, физостигмина, ацетилхолина.

Gellhorn E. и Gellhorn H. (9) наблюдали повышение проницаемости кожных мембран под влиянием пилокарпина и понижение от атропина. Далее, Gellhorn

и Northrup (10) доказали противоположные влияния адреналина и ацетилхолина на всасываемость из изолированного кишечника лягушки.

В соответствующих концентрациях действие адреналина совпадало с результатом раздражения чревного нерва, а ацетилхолин вызывал сдвиги проницаемости в том же направлении, что и раздражение блуждающего нерва.

Следует упомянуть также гипотезу Tschermak о зависимости проницаемости легочной ткани от тонуса блуждающих нервов.

Эта гипотеза подтверждается последующими исследованиями Weiser и Rienmuller (11).

В условиях хронического опыта на неповрежденном животном Альперн (12) наблюдал значительные изменения проницаемости подчелюстной слюнной железы собаки (под влиянием инъекции адреналина и кальция и после перерезки шейного симпатического ствола и барабанной струны). Изменения эти касаются как неорганической части секрета, так и органической и не зависят, очевидно, от сосудистого эффекта, так как расходятся с ним во времени.

Особенно убедительны опыты Альперна с проходимостью слюнной железы для красок. Neutralrot, введенный в кровь, выделяется в слюне только на десимпатизированной стороне, совершенно не проникая в слюну нормально иннервированной железы.

Упомянутые исследования, как и ряд других работ последнего времени, позволяют предположить регуляцию проницаемости тканей со стороны вегетативной нервной системы.

В настоящем исследовании мы поставили своей задачей подойти к вопросу о регулирующей роли коры головного мозга по отношению к проницаемости железистой ткани. Предметом изучения мы избрали проницаемость околоушной железы собаки для солей иода.

Естественно, что поставленный вопрос мог быть разрешен только в опытах на целом животном. Мы использовали 3 собак с фистулами стенонова протока. Большинство опытов было произведено на старой собаке Араб с чрезвычайно прочными, многолетней давности условными рефлексами.

Араб — типичный представитель сильно возбудимого типа нервной системы с ясно выраженным преобладанием раздражительного процесса над тормозным. Подробная условнорефлекторная характеристика этой собаки дана в другой работе автора (13).

В день опыта собака съедала натощак небольшую порцию мясо-сухарного порошка, к которому примешано 0,5 г иодистого калия. После этого через каждые 10 или 15 минут собака подкармливалась одинаковыми порциями смоченного водой мясо-сухарного порошка. Каждое кормление длилось 45 секунд. Выделившаяся за это время слюна собиралась, и в ней производилось количественное определение иода по способу Fellenberg (14), модифицированному в нашей лаборатории.

К 2 см³ слюны, содержащей иодистые соли, прибавляется 5 капель нормального раствора H₂SO₄. Действием кислоты осаждаются белки, мешающие определению, и достигается переход KJ в HJ. При добавлении 2—3 капель 2% раствора NaNO₂ из иодистоводородной кислоты выделяется иод. Свободный иод извлекается хлороформом (энергичное взбалтывание с 1 см³ CHCl₃ в течение 2 минут). Когда хлороформ осядет после взбалтывания до полной прозрачности жидкости над ним, слюна с избытком реактивов отсасывается с поверхности хлороформа пипеткой с тонко оттянутым концом. Остатки слюны и реактивов удаляются трехкратным промыванием хлороформа дистиллированной водой с последующим отсасыванием, после чего производится титрование иода n/200 раствором гипосульфита натрия.

Погрешность этого метода, проверенного на пробах с содержанием иода в 500—1000 γ KJ не превышала ± 5%.

Уже через 20 минут после введения per os 0,5 г иодистого калия иод появляется в слюне в виде следов и быстро нарастает в течение 1—1,5 часов, доходя до 200—250 γ (0,20—0,25 мг) в 1 см³ слюны. На этом уровне концентрация иода в слюне остается почти неизменной в течение 6—12 часов и лишь по истечении этого времени начи-

нает постепенно, очень медленно, уменьшаться. Через 25 часов после введения иод еще определяется в слюне в значительных количествах (до 30γ J в 1 см^3). Таким образом, кривая выделения иода в слюне вслед за крутым подъемом в первые часы после введения идет в течение многих часов горизонтально, образуя почти гладкое плато (рис. 1).

Именно на этом ровном участке кривой через 2, 3, 4 часа после введения иодистого калия было произведено большинство опытов.

В первой серии опытов была выявлена зависимость, существующая между концентрацией иода в слюне и характером секреции при безусловном слюноотделении.

Оказалось, что с увеличением скорости слюноотделения концентрация иода в слюне падает (рис. 2, А). При непрерывной секреции

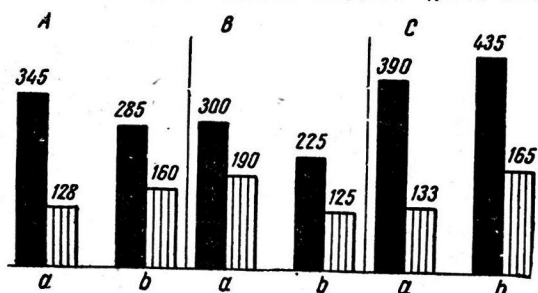


Рис. 2. Араб. Сплошные столбики — общее количество иода, выделенное в слюна за 45 секунд кормления; б — медленная секреция (влажная пища)— $1,8 \text{ см}^3$ слюны за 45 секунд кормления. В. От периода секреции. а — первые 30 секунд кормления— $1,6 \text{ см}^3$ слюны; б — следующие 30 секунд кормления— $1,8 \text{ см}^3$ слюны. С. От продолжительности покоя железы перед секрецией. а — после паузы в 10 минут— $2,9 \text{ см}^3$ слюны за 45 секунд; б — после паузы в 20 минут— $2,6 \text{ см}^3$ слюны за 45 секунд

Зависимость содержания иода в слюне

А. От скорости секреции. а — быстрая секреция (сухая пища)— $2,7 \text{ см}^3$ слюны за 45 секунд кормления; б — медленная секреция (влажная пища)— $1,8 \text{ см}^3$ слюны за 45 секунд кормления. В. От периода секреции. а — первые 30 секунд кормления— $1,6 \text{ см}^3$ слюны; б — следующие 30 секунд кормления— $1,8 \text{ см}^3$ слюны. С. От продолжительности покоя железы перед секрецией. а — после паузы в 10 минут— $2,9 \text{ см}^3$ слюны за 45 секунд; б — после паузы в 20 минут— $2,6 \text{ см}^3$ слюны за 45 секунд

чески кормилась в течение 45 секунд порошком. Паузы между кормлениями одного опыта были всегда одинаковы.

Процедура подвешивания пробирки тщательно угашалась: пробирка подвешивалась и снималась вновь каждые 30 секунд в течение

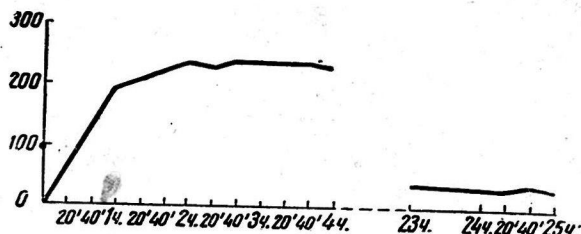


Рис. 1. Кривая выделения иода в слюне. Араб. Опыты 13 и 14. 14.1—15.1.1934 г. Ось ординат — количество иода (в гаммах), выделившегося со слюной за 45 секунд кормления. Ось абсцисс — время. Цифры соответствуют моментам кормления и сбора слюны. Центр координат — момент дачи $0,5 \text{ г KJ per os}$ с молоком

первые порции слюны всегда богаче иодом, чем последующие (рис. 2, В). При периодическом слюноотделении концентрация иода в слюне возрастает с увеличением паузы между периодами секреции (рис. 2, С). Все эти наблюдения, в особенности последнее, указывают на то, что во время покоя железы в ней могут накапливаться циркулирующие в крови соли иода.

Чтобы избежать влияния перечисленных факторов, был выработан следующий порядок опытов.

Через 2 часа после приема $0,5 \text{ г KJ}$, т. е. к тому времени, когда выделение иода в слюне устанавливается на определенном уровне, собака помещалась в камеру условных рефлексов или в обыкновенную изолированную комнату. После укрепления воронки и пробирок для собирания слюны собака периодически

каждый раз мясо-сахарным порошком (10 или 15 минут) в пределах

всей паузы между кормлениями. Впоследствии мы применили пробирки с капиллярным отверстием на дне, через которое можно было почти бесшумно отсасывать слюну, накопившуюся в паузе, и таким образом опорожнять пробирку в нужный момент.



Рис. 3. Выделение йода в слюне при периодическом подкармливании. Шарик. Опыт 7. 23.XI.1934. 11 час. 00 мин.—0,5 г KJ per os с молоком. Начиная с 2 час. 40 мин., периодические кормления через 10 минут продолжительностью 45 секунд каждое. Сплошные и штрихованные столбики, как на рис. 2. Ось ординат — йод в гаммах

Выделение йода во всех пробах за исключением первой. На этом фоне было испытано влияние корковых импульсов.

ВЛИЯНИЕ КОРКОВОГО ИМПУЛЬСА, ТОРМОЗЯЩЕГО СЛЮНООТДЕЛЕНИЕ

По методическим соображениям нами было испытано сначала влияние тормозного импульса.

На рис. 4 приведены данные одного из опытов этой серии, произведенного 6.III.1934 г. на Арабе (опыт 18).

В 12 часов Араб получил 0,5 KJ в 10 г мясо-сухарного порошка.

В 3 часа он был приведен в комнату для опытов, поставлен в станок, приклеена воронка для сбора слюны из фистулы, подвешена пробирка.

Сплошные столбики изображают общее количество йода, выделившегося за 45 секунд кормления, штрихованные — концентрацию йода в соответствующих порциях слюны в гаммах.

Первая проба, как и всегда, была относительно богата йодом. Следующие

3 пробы, собранные с интервалом в 10 минут, дали характерный, довольно ровный «фон» с некоторой тенденцией к уменьшению количества йода (630 γJ, 615 γJ, 555 γJ по абсолютному количеству и 225 γJ, 218 γJ, 203 γJ по концентрации, т. е. на 1 см³).

В паузе перед 5-м кормлением 4 раза подряд с небольшими промежутками давался тормозной условный раздражитель (метроном

Применяя все указанные предосторожности, мы получали довольно ровный фон выделения йода в слюне при периодическом подкармливании.

В опыте 7 на собаке Шарик (23.XI.1937 г.) можно видеть пример такого постоянства выделения йода в слюне через 3 часа 40 мин. после введения (рис. 3).

Повышенное содержание йода в первой пробе связано, повидимому, с накоплением йода в железе за продолжительное время покоя железы перед опытом.

Таким образом, в контрольных опытах без влияния условных раздражителей мы имели сравнительно постоянное выде-

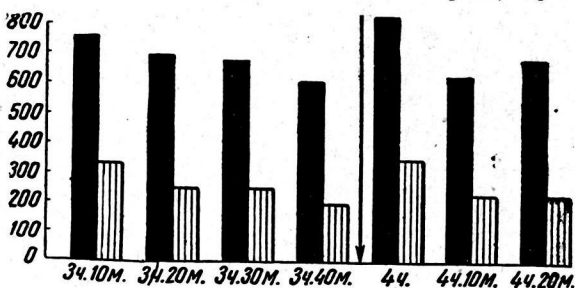


Рис. 4. Влияние коркового импульса, тормозящего слюноотделение. Араб. Опыт 18. 6.III. 1934 г. Все, как на рис. 3. 12 час. 00 мин.—0,5 г KJ per os с мясо-сухарным порошком. ↓ — метроном 60, 4 раза по 30 секунд. Пояснение в тексте

60 ударов в 1 минуту.—дифференцировка к пищевому раздражителю — метроному — 120 ударов в 1 минуту). Каждый раз метроном 60 звучал на 30 секунд. Первые 3 раза он, как обычно, ничем не подкреплялся. Секреторная реакция, и прежде ничтожная, исчезла совсем. Сразу же после 4-го звучания метронома 60, во время изолированного действия которого секреция совсем не имела места, производилось кормление мясо-сухарным порошком точно так же, как и в предыдущих случаях. Количество выделившейся во время еды слюны несколько уменьшено ($2,6 \text{ см}^3$ против $2,7 \text{ см}^3$ в предыдущих пробах), однако содержание иода в ней сильно увеличено ($825 \text{ } \gamma\text{J}$ всего, т. е. $315 \text{ } \gamma\text{J}$ в 1 см^3). Следующие пробы дали опять первоначальный уровень иода в слюне ($540 \text{ } \gamma\text{J}$ 616 γ или 203γ 225 γ в 1 см^3). Таким образом, тормозный импульс, посылаемый корой головного мозга к слюнной железе, отчетливо увеличивал выделение в секрете этой железы иодистого калия, циркулирующего в крови. Может возникнуть предположение, что повышенное содержание иода в слюне 5-й пробы объясняется накоплением иода в железе во время необычно длинной паузы. Однако контрольные опыты показали, что подобное удлинение паузы (20 минут вместо 10) не может сопровождаться таким повышением содержания иода в слюне (рис. 2B). Кроме того, ряд опытов с неизменной паузой между всеми сборами слюны также показал нарастание иода в слюне при действии тормозных условных раздражителей.

Как видно из протокола, испытание действия тормозного раздражителя неизбежно связано с подкреплением дифференцировки. Это влекло за собой некоторое растормаживание дифференцировки и не всегда легко переносилось собаками. Поэтому опыты такого рода ставились редко, не подряд, а в промежутках между ними ежедневно ставились обычные опыты по стереотипу условных рефлексов.

ВЛИЯНИЕ ВОЗБУЖДАЮЩЕГО СЛЮНООТДЕЛЕНИЕ ИМПУЛЬСА С КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Труднее оказалась проверка влияния возбуждающего слюноотделение коркового импульса, пищевого условного раздражителя.

Первые опыты в этом направлении были поставлены по образцу опытов с тормозными импульсами. Так, например, в опыте № 15 27.II.1934 г. перед очередным кормлением был дан пищевой условный раздражитель (метроном 120 ударов в 1 минуту), отставленный, как обычно, на 30 секунд. «Условная» слюна не собиралась, а «безусловная» оказалась гораздо беднее иодом, чем другие порции, собранные в том же опыте без предварительного действия условных раздражителей. Однако такое резкое падение содержания иода в слюне после действия условного пищевого раздражителя объясняется в первую очередь тем, что за время «условной» секреции из железы выделилась значительная часть накопленного в паузе иода. «Условная» слюна очень богата иодом, и в слюне, собранной при последующем кормлении, содержалось, конечно, меньше иода, чем при обычных кормлениях, где слюна собиралась с 1-й секунды секреции.

Нужно было найти такой способ воздействия с коры на слюнную железу, который сам по себе не сопровождался бы секрецией. Для возбуждающего слюноотделение пищевого условного рефлекса единственной возможностью в этом направлении было сокращение времени изолированного действия условного раздражителя до интервала, соответствующего латентному периоду условного рефлекса. Это и было сделано в наших опытах. Латентный период у Араба равнялся примерно 2—3 секундам. Опасаясь, что этого времени недостаточно для развития регулирующего действия на переход иода в слюну при последующем кормлении, мы продолжали изоли-

рованное действие пищевого условного раздражителя в течение 5 секунд, а затем начиналось кормление. Таким образом, в собранную порцию слюны, кроме «безусловной» слюны, попадала еще 1 или 2 «условных» капли. «Условная» слюна всегда значительно богаче иодом, чем выделяющаяся после нее «безусловная». Это объясняется, повидимому, в первую очередь тем, что с «условной» слюной выделяется значительная часть накопившегося в железе за время покоя иода. Таким образом, если неизбежно примешивающаяся капля «условной» слюны и может изменить концентрацию иода в порции слюны, собранной при кормлении после действия условного пищевого раздражителя, то только в смысле увеличения этой концентрации. На деле же мы имеем в этой порции пониженное содержание иода не только по концентрации, но и по общему количеству, несмотря на небольшую примесь богатой иодом «условной» слюны.

Опыт № 25 (Араб) 22.IV.1934 г. иллюстрирует влияние возбуждающего слюноотделение коркового импульса на переход иода

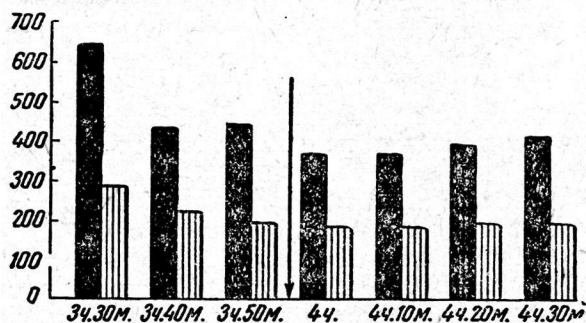


Рис. 5. Влияние коркового импульса, возбуждающего слюноотделение. Все, как на рис. 3. 1 час, 00 мин. — 0,5 г. KJ per os с мясо-сухарным порошком, ↓ — тон «ля». Пояснение в тексте

в слюну. Как можно видеть на рис. 5, первая порция слюны в опыте опять-таки богаче иодом, чем последующие (645 μ J или 255 μ J в 1 см³). Вторая и третья порции дают сравнительно ровный фон выделения иода со слюной (435 μ J, 450 μ J или 173 μ J, 165 μ J, на 1 см³). Перед четвертной пробой при обычном интервале между кормлениями давался на 5 секунд пищевой условный раздражитель (тон «ля»), отставленный

на 5 секунд, на который выделялась 1 капля слюны. С 6-й секунды изолированного действия условного раздражителя начиналось обычное кормление в течение 45 секунд. Эта порция слюны содержала на 20% меньше иода, чем предыдущая: 360 μ J или 135 μ J в 1 см³. В последующих пробах (без действия условных раздражителей) концентрация иода в слюне постепенно выравнивалась. Таким образом, при действии пищевого условного раздражителя в течение 5 секунд и последующем кормлении в течение 45 секунд, т. е. всего за 50 секунд деятельности железы, иода выделилось на 20% меньше, чем за 45 секунд кормления в контрольных пробах без действия условного раздражителя.

Получив более или менее однозначные результаты в 23 опытах с применением условных раздражителей на Арабе, мы приступили к проверке этих данных на 2 других собаках.

Кобель Шарик 24 кг весом, нестарый, легко тормозимый, с резко выраженным последовательным торможением, но в остальном не проявляющий никаких признаков «крайних» типов нервной системы. На этой собаке было поставлено 9 опытов: 5 с влиянием условного раздражителя, тормозящего слюноотделение, и 4 с действием пищевого условного раздражителя.

Во всех случаях наблюдалось повышение выделения иода при действии тормоза и понижение при действии возбуждающего слюноотделение пищевого условного рефлекса.

Проверка описанного явления на другой собаке — Рогдае, возбудимом кобеле, с очевидной слабостью тормозного процесса, увенчалась успехом только в отношении действия возбуждающего слюноотделение импульса с коры; в этих случаях наблюдалось отчетливое уменьшение выделения иода. Но действие тормоза не удалось проверить у Рогдая в связи с тем, что дифференцировка всегда была очень неполной.

Действие возбуждающего слюноотделение пищевого условного раздражителя приводит к уменьшению количества иода в слюне, собранной при последующем кормлении, на 14,2% по общему количеству выделившегося иода или на 16,8% по концентрации.

По окончании вышеописанных опытов мы задались целью испытать влияние корковых импульсов на фоне непрерывной слюнной секреции, вызванной пилокарпином. Эти опыты дали результаты, целиком совпадающие с предыдущими. Действие пищевого условного раздражителя сильно снижало количество определяемого в слюне иода. После действия дифференцировки, наоборот, иода в слюне оказывалось значительно больше.

Однако контрольные опыты показали, что значительное изменение состава пилокарпиновой слюны, наступающее при действии пищевого условного раздражения, может влиять на ход определения иода в этой слюне по методу, которым мы пользовались.

Это лишает нас возможности рассматривать опыты с применением пилокарпина как дополнительное доказательство изменения проницаемости слюнной железы по отношению к солям иода. Но тогда уменьшение определяемого в пилокарпиновой слюне количества иода могло в свою очередь служить показателем увеличения органических (в частности, белковых, маскирующих иод) составных частей слюны под действием пищевого условного раздражителя.

В этой связи представляет интерес тот факт, что положительный и тормозный условные раздражители изменяют состав слюны в противоположных направлениях.

В целом приведенный материал позволяет заключить, что под действием корковых импульсов в железе могут происходить изменения, определяющие переход вещества из крови в слюну. У нас нет пока данных, чтобы судить о том, в каком именно морфологическом субстрате, в каких элементах железы происходят эти изменения. Невыясненным остается, например, участие в них сосудистой реакции. Мы думаем, что речь идет об изменении самой проницаемости слюнной железы для солей иода.

Мы имеем в виду весь тот комплекс процессов, который обнимает понятие физиологической проницаемости, введенное в физиологию Høber. Эта физиологическая проницаемость железистой ткани, включающая активную деятельность тканей и регулируемая по самому ходу процесса, и составляет, очевидно, основу секреторного процесса. Изменение этой проницаемости изучали, очевидно, Asher, Альперн и др. в своих исследованиях.

Мы думаем, что изменение этой физиологической проницаемости мы и наблюдали в наших опытах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asher u. Yost, Ztschr. Biol., 64, 441, 1914.—2. Asher, Abelin, Scheinfinkel, Bioch. Ztschr., 151, 112, 1924.—3. Magnus-Alesleben, Bioch. Ztschr., 127, 103, 1922.—4. Gabbe, Ztschr. Exp. Med., 51, 728, 1926.—5. Kajikawa, Bioch. Ztschr., 133, 391, 1922.—6. Yamamoto, Bioch. Ztschr., 145, 201, 1924.—7. Lange, Ztschr. Physiol. Chem., 120, 249, 1922.—8. Okamoto, Pflüg. Arch., 204, 726, 1924.—

9. Gellhorn E. u. Gellhorn H., Pflüg. Arch., 221, 247, 1928.—10. Gellhorn a. Northrup, Amer. Journ. Physiol., 103, 1933; 105, 684, 1933; 106, 283, 1933.—11. Weiser u. Rienmüller, Pflüg. Arch., 233, 386, 1934.—12. Alpern, Pflüg. Arch., 209, 723, 732, 1925; 215, 261, 1926; Bioch. Ztschr., 176, 12, 1926.—13. Михельсон М. Я., Бюллетень ВИЭМ, № 3/4, 40, 1934; Физиол. журн. СССР, 1938 (в печати).—14. Fellenberg, Ergebnisse d. Physiologie, 1925.

ON THE POSSIBILITY OF CORTICAL REGULATION OF GLANDULAR TISSUE PERMEABILITY

M. J. Michelson

From the Dept. of General Physiology (Head — Prof. C. M. Bykov), Leningrad Branch of the All-Union Institute of Experimental Medicine, and the Laboratory of Pharmacology, Gorky Medical Institute

The influence of cortical impulses upon the permeability of glandular tissue for potassium iodide injected into the organism was studied in dogs under the conditions of chronic experiment. In three dogs with fistulae of the glandular parotis duct conditioned reflexes were previously worked out.

1—2 hours after 0.5 g KJ is given per os the excretion of iodine in the saliva is set at a steady level for a long time, provided that the «unconditioned» salivary secretion is duly maintained by periodical feeding with meat-biscuit powder or by the injection of pilocarpine.

Impulses originated in the cerebral cortex by the action of food conditioned stimuli distinctly alter the tissue permeability of the salivary glands for the iodine salts circulating in the blood.

The cortical impulses which stimulate or inhibit the salivary secretion alter the tissue permeability of salivary glands in the reverse direction. The excitatory impulse leads to the decrease of permeability while the inhibitory impulse increases it.

ВЛИЯНИЕ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ НА ВЫДЕЛЕНИЕ ИОДА СЛЮННЫМИ ЖЕЛЕЗАМИ ПРИ УГАШЕНИИ УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА

В. Н. Черниговский

Из отдела общей физиологии (зав. — проф. К. М. Быков) Ленинградского филиала ВИЭМ

Поступила в редакцию 19.XII.1937 г.

Вопрос об участии нервной системы в процессах, связанных с выделением железами и тканями веществ, введенных в организм тем или иным путем, представляет давно изучаемую проблему.

Не останавливаясь на старых работах Heidenhain, отметим, что Bruck (1909) наблюдал повышение способности пропускать некоторые вещества стенкой капилляров при раздражении сосудорасширяющих нервов.

Нага и затем Kajikawa впрыскивали в брюшную полость кроликов флюоресцеин. При этом Нага заметил замедление выделения флюоресцеина в передней камере глаза после перерезки nn. splanchn., а Kajikawa обнаружил то же самое после удаления верхнего шейного симпатического узла.

Далее, Yamamoto, Merz, Okamoto, Lange и Gellhorn и др. также наблюдали изменение способности тканей пропускать краски и другие вещества под влиянием нервной системы.

При этом в одних случаях повышение способности пропускать краски и другие вещества связывалось с состоянием возбуждения, в других, наоборот, с состоянием торможения.

На основании этого далеко, конечно, не полного обзора можно заключить, что нервная система, несомненно, принимает участие в регуляции выведения тканями некоторых веществ, но еще далеко не ясно, сопутствует ли возбуждению или торможению повышение этой способности.

Проф. К. М. Быковым была поставлена передо мной задача проследить, как изменяется выделение иода слюнной железой в условиях угашения условного рефлекса, т. е. тогда, когда возбуждающий агент постепенно превращается в тормозный.

В настоящем сообщении мы и приводим данные по этому вопросу.

МЕТОДИКА

Наблюдения были проведены на собаке Рогдай. У собаки имелась система условных рефлексов, из которой мы использовали: звонок +, свет 150 свечей +, и свет 50 свечей —.

Для изучения влияния угашения мы избрали звонок.

Естественно, что в наших опытах мы не могли получать слюну путем подкармливания — это совершенно противоречило основной идее нашего задания. Поэтому все опыты с угашением рефлекса были проведены на фоне секреции, вызванной подкожным введением пилокарпина. Предварительными опытами мы выяснили, что у Рогдая полное угашение наступало на 12—15-м применении звонка без подкрепления при условии применения его через 2 мин. по 8 сек. Опыты ставились таким образом. В день опыта в 12 часов собака съедала с небольшим количеством мясо-сухарного порошка 0,4—0,6 г КГ. Через 2—3 часа

собака помещалась в станок в камере. Под кожу вводилось 8—10 мг пилокарпина, и выделяющаяся слюна собиралась в пробирки через каждые 4 минуты. Спустя некоторое время (около 30 минут), когда количества слюны за 4-минутные промежутки становились приблизительно одинаковыми, применялся 12—16 раз подряд звонок по 8 секунд через каждые 2 минуты. Звонок никогда не подкреплялся. После окончания применения звонка мы собирали слюну еще некоторое время и иногда повторно применяли звонок или свет+. Свет всегда сопровождался подкреплением. В каждом опыте собиралось около 30 проб слюны. Промежутки между двумя опытами были не менее 10 дней. В промежутках шли обычные опыты по стереотипу, в которых рефлекс на звонок снова восстанавливался.

Накануне опыта с применением пилокарпина всегда ставился стереотипный опыт. Часть подготовительных опытов шла в присутствии экспериментатора в камере. После опыта из каждой пробирки бралась слюна в количестве 2 см³. Иод определялся по способу Фелленберга. Собака обычно хорошо переносила введение пилокарпина.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

На рис. 1, 2, 3, 4 представлены графически результаты наших опытов.

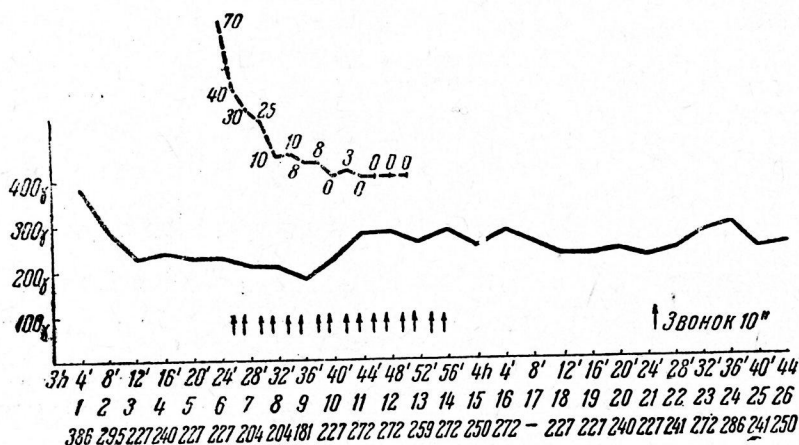


Рис. 1. Опыт 18. 23.IV.1935 г. Сплошная черная линия — количество иода в 1 см³ слюны в гаммах за 4-минутные промежутки. Пунктирная линия — ход угасания рефлекса на звонок за день опыта 23. IV. Цифры — деления шкалы. Стрелками указано число и время применения угашаемого раздражителя (звонок). Цифры на ординате — количество иода в гаммах. Цифры на абсциссе: первая строка сверху — время, вторая строка — номера проб слюны и третья строка — количество иода в гаммах в 1 см³ слюны данной пробы

На каждом рисунке сплошной черной линией обозначено изменение в содержании иода в гаммах (γ) в 1 см³ слюны, собираемой через промежутки в 4 минуты.

В табл. 1 приведены данные об абсолютном содержании иода во всем количестве слюны, выделившейся за каждые 4 минуты за время одного из опытов.

Рассмотрение таблиц показывает нам, что, отличаясь в деталях, они в основном дают одну и ту же картину.

В начале опыта в первых порциях слюны количество иода велико как абсолютно, так и относительно. При этом и само количество слюны за 3—4 первых 4-минутных интервала более значительно, чем в последующих пробах.

Затем количества слюны, выделяемой за 4-минутный интервал, становятся приблизительно одинаковы и также более или менее одинаковым делается и содержание в них иода.

Первоначальное высокое содержание иода, как и последующий ровный фон, весьма характерно для этих опытов.

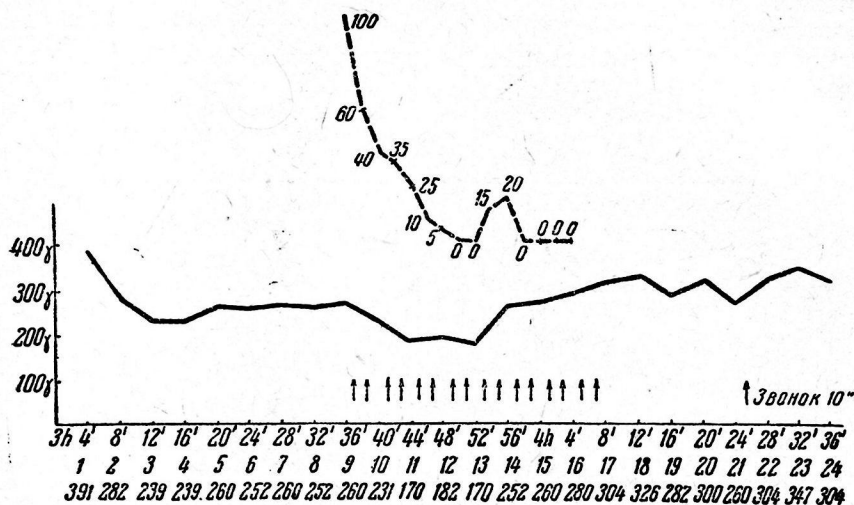


Рис. 2. Опыт 22. 29.IV.1935 г. Объяснения те же, что и к рис. 1

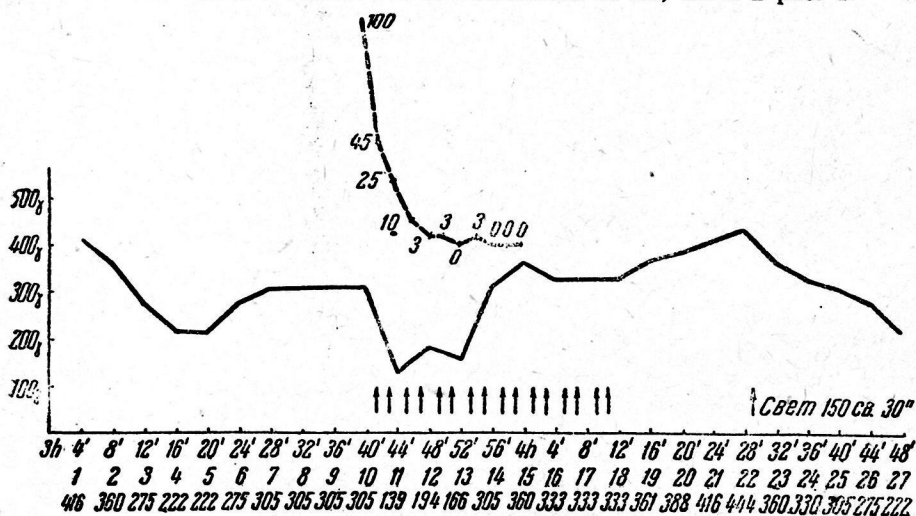


Рис. 3. Опыт 28. 11.V.1935 г. Объяснения те же, что и к рис. 1

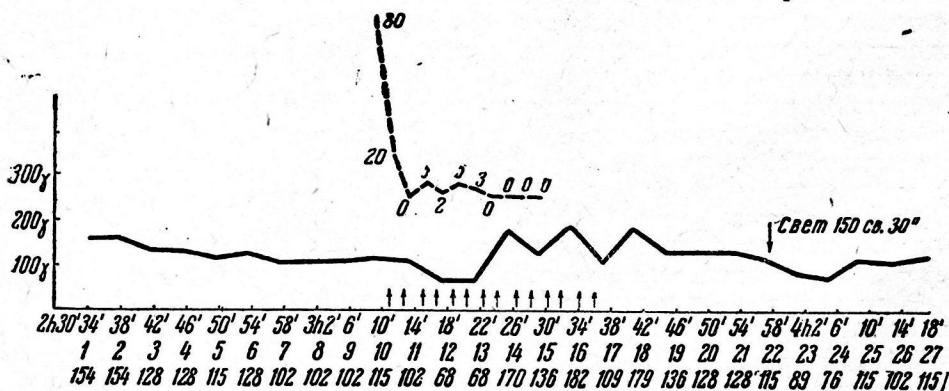


Рис. 4. Опыт 34. 20.V.1935 г. Объяснения те же, что и к рис. 1

После применения на таком ровном фоне раздражителя — звонка, количество иода в слюне постепенно начинает падать и затем вновь нарастает.

Данные об абсолютном содержании иода в каждой порции слюны дают нам в общем такую же картину (табл. 1).

Таблица 1. Содержание иода во всем количестве слюны, собираемом за каждые 4 минуты.
Опыт 20.V.1935 г.

№ пробы	Содержание иода в γ	Примечания
1	2 217	
2	1 694	
3	972	
4	640	
5	437	
6	409,6	
7	287	
8	276	
9	246	
10*	277	Звездочкой отмечены пробы, перед которыми применялся условный раздражитель—звонok—в порядке угашения
11*	244	
12*	149,6	
13*	149,6	
14*	374	
15*	340	Две звездочки—применен перед 23-й пробой положительный раздражитель свет, сопровождавшийся подкреплением
16*	436	
17	272,5	
18	465	
19	394,4	
20	384	
21	435	
22**	369	
23	304	
24	260	
25	404	
26	348,5	
27	405	

Сравнивая процесс угасания условного рефлекса на звонок в обычных опытах (пунктирная кривая на рисунке) и опытах с применением пилокарпина, мы можем видеть, что уменьшение количества иода в слюне в общем совпадает с первым периодом действия условного раздражителя, когда он действует, повидимому, как положительный.

Наступающее затем нарастание количества иода в слюне опять-таки совпадает в основном с тем моментом, когда, судя по данным предварительного опыта (пунктирная кривая), наступает угасание условного рефлекса.

Таким образом, способность клеток слюнной железы выводить иод испытывает закономерные колебания, связанные, повидимому, с переходом положительного условного раздражителя в тормозный.

В дальнейшем, как это видно по рисункам и таблицам, мы иногда применяли еще раз один из раздражителей, уже угашенный или заведомо положительный.

И в этих случаях также наступали некоторые изменения в содержании иода в слюне.

Можно, таким образом, признать вместе с М. Я. Михельсоном, что положительный раздражитель уменьшает, а тормозный увеличивает способность железы выводить иод.

Если произвести пересчет полученных результатов для 1 см³ слюны в процентах, приняв за 100% тот исходный относительно ровный фон содержания иода в слюне, который мы имеем в опытах, то мы получим табл. 2.

Нам кажется, что на основании приведенных данных мы могли бы дать следующий ответ на вопрос, как изменяется способность клеток слюнной железы выводить иод при условии угашения условного рефлекса.

Угасание возбуждающего агента в тормозный ведет к закономерным изменениям в содержании иода в слюне.

Вначале, пока еще имеет место возбуждающее действие применяемого раздражителя, способность клеток железы выводить иод

уменьшается. Это уменьшение продолжается до полного угасания рефлекса. Когда рефлекс угашен, количество иода в слюне начинает нарастать, достигая некоторой определенной величины.

Значит, деятельность эффекторного органа — слюнной железы — не только отвечает на резкие колебания в состоянии возбуждения определенных клеток коры больших полушарий, но также отвечает и на сложный процесс смены одного состояния другим, приспосабливаясь к новым сложившимся условиям.

Эта смена двух по существу противоположных процессов очень точно проецируется на специфической деятельности внутреннего органа, изменяя его наличное деятельное состояние, переводя его на совершенно другой уровень.

По всей вероятности, эти тонкие корковые влияния и в норме создают определенный «фон», «уровень», так сказать, деятельности внутренних органов, на котором могут проявляться грубые сравнительно влияния низших отделов центральной нервной системы.

Зависит ли это изменение в деятельности внутреннего органа, связанное с состоянием клеток коры больших полушарий, от того, что изменилось количество приходящих импульсов или изменилось их качество, — вот принципиальный вопрос, возникающий при разборе наших и других опытов.

Думается, в разрешении этого вопроса может весьма помочь дальнейшая разработка проблемы влияния коры больших полушарий на работу внутренних органов.

Т а б л и ц а 2. Изменения содержания иода в 1 см³ слюны в процентах. За 100% принято количество иода в гаммах в 1 см³ слюны в порциях, собранных перед применением условного раздражителя («исходный фон»)

«Исходный фон»	Наименьшее содержание иода	Наибольшее содержание иода
100%	79,9%	119%
(227γ)	(181,0γ)	(272γ)
100%	66,6%	178,4%
(102γ)	(68γ)	(182γ)
100%	45,5%	145,5%
(305γ)	(139γ)	(444γ)
100%	65,3%	125,3%
(260γ)	(170γ)	(326γ)

ВЫВОДЫ

1. Изучалось влияние коры больших полушарий на выделение иода слюнной железой в условиях угашения условного рефлекса.
2. Удалось показать, что постепенное угасание условного реф-

лекса ведет к закономерным, повторяющимся из опыта в опыт изменениям способности железы выводить иод.

3. Закономерность эта выражается в том, что в первые моменты применения положительного условного раздражителя, когда он действует еще возбуждающим образом на клетки коры больших полушарий, количество иода в слюне уменьшается.

По мере угасания рефлекса, когда раздражитель перестает, очевидно, вызывать состояние возбуждения, соответствующие клетки коры больших полушарий охватывает состояние торможения, и количество иода в слюне нарастает.

4. Наши данные также служат подтверждением наблюдениям Михельсона в том отношении, что положительный раздражитель, достигнув коры больших полушарий, вызывает уменьшение способности выводить иод слюнной железой, а тормозный действует наоборот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bruck, цит. по E. Gellhorn, Проблема проницаемости.—2. Hara, Bioch. Ztschr., 125, 281, 1922.—3. Kajikawa, Bioch. Ztschr., 133, 391, 1922.—4. Merz, Bioch. Ztschr., 173, 154, 1926.—5. Yamamoto, Bioch. Ztschr., 145, 204, 1924.—6. Okamoto, Lange, Gellhorn, цит. по E. Gellhorn, Проблема проницаемости.

L'INFLUENCE DE L'ÉCORCE CÉRÉBRALE SUR L'ÉLIMINATION D'IODE PAR LES GLANDES SALIVAIRES LORS DE L'EXTINCTION DU RÉFLEXE CONDITIONNÉ

V. N. Tchernigovsky

Section de Physiologie générale (Chef: Prof. C. M. Bykov), Succursale de Léningrad de l'Institut de Médecine expérimentale de l'URSS

Des expériences furent faites sur le chien «Rogdaï» pour élucider l'influence de l'écorce cérébrale sur l'élimination de l'iode par les glandes salivaires.

Deux heures avant l'expérience le chien recevait avec sa nourriture une dose de 0,4 à 0,6 gr de iodure de potassium.

Après deux heures on fixait l'animal au support et lui donnait une injection hypodermique de 8 à 10 mg de pilocarpine. Dans la salive recueillie par périodes de 4 minutes on dosait le taux d'iode. On superposait à la sécrétion pilocarpinique un stimulus positif—sonnerie de 8 secondes réitérée 10 à 14 fois avec des intervalles de 2 minutes.

On ne renforçait jamais la sonnerie par nourrissage. Pendant les premières minutes, tant que la sonnerie agit en qualité de stimulus excitatoire, la quantité d'iode dans la salive se trouve diminuée, ensuite il survient une augmentation du taux d'iode, ce qui correspond apparemment à la phase d'extinction complète du réflexe conditionné. En comparant le cours de l'extinction du réflexe en des expériences simples précédant les expériences à la pilocarpine avec les données de ces dernières (lignes ponctuées et continues des fig.) on s'assure que les courbes du processus d'extinction et de l'altération du taux d'iode sont essentiellement parallèles.

L'alternance des processus d'inhibition et d'excitation dans les cellules corticales du cerveau exerce donc une influence très marquée sur la fonction de l'appareil efférent.

ВЛИЯНИЕ КОРКОВЫХ ИМПУЛЬСОВ НА СЕКРЕТОРНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ СОБАКИ

В. Н. Черниговский

Из экспериментальной лаборатории (зав. С. И. Гальперин) отдела общей физиологии (руководитель—проф. К. М. Быков) Ленинградского Филла ВИАМ

Поступила в редакцию 28 IV.1938 г.

I

Влияние корковых импульсов на деятельность внутренних органов за последние годы является предметом настойчивых и многочисленных исследований, ведущихся в лабораториях проф. К. М. Быкова.

Работами Иванова, Риккль, Ольнянской, Балакшиной, Быкова и Горшкова, Быкова и Алексеева-Беркман, Кельман, Рогова, Гальперина и Прибытковой, Михельсона, Черниговского, Делова, Дрягина и др. было со всей очевидностью доказано наличие регулирующего влияния коры больших полушарий на деятельность различных внутренних органов и на различные процессы, протекающие в них.

Было установлено, что любой внешний, посторонний фактор, включенный в цепь условного рефлекса, может стать в положение активного регулятора работы того или иного внутреннего органа.

Как показали исследования школы К. М. Быкова, для этих регулирующих влияний в высокой степени характерен ряд обстоятельств. Оказалось, что кратковременный импульс с коры больших полушарий может вызвать длительное изменение в работе определенного внутреннего органа. Так, однократное применение стимула, являющегося условным раздражителем повышения обмена, ведет к повышению обмена, длящемуся несколько дней. Другое обстоятельство, характерное для этой группы фактов, обнаруженное в лабораториях К. М. Быкова, заключается в типичном изменении деятельности работающего органа, если на фоне ее применяется положительный или отрицательный условный раздражитель. Положительный, врываясь в работу органа, вызывает угнетение ее, а отрицательный действует противоположно.

В опытах М. Я. Михельсона, а также Черниговского применение положительного условного раздражителя вызывало уменьшение проницаемости ткани слюнной железы по отношению к иоду, циркулирующему в крови, введенному заранее. Подобные же факты были ранее обнаружены Гальперином и Прибытковой на слюнных железах, а также в последнее время Дрягиным (на почке). Гальперин и Прибыткова обнаружили, что если у собаки вызвать секрецию слюны при помощи введения под кожу небольшой дозы пилокарпина и собирать слюну каждые 2 минуты, то применение на этом фоне положительного стимула ведет к уменьшению количества слюны. Отрицательный действует наоборот.

Представлялось интересным выяснить некоторые детали этого явления, развитие его во времени, зависимость от типа анализатора, а также получить графические записи. Последнее представлялось тем

более необходимым, что со стороны отдельных исследователей были попытки совершенно отрицать самый факт изменения секреции.

II. МЕТОДИКА

Наши опыты были проведены на 3 собаках: Синус, Каток и Пудик. Синус и Пудик не имели никаких условных рефлексов, и они были у них выработаны заново.

У Катка, до того как он перешел к нам, имелась система рефлексов: звонок низкого тона + и звонок высокого тона —, оборонительные кислотные рефлексы, метроном 120 в 1 минуту + пищевой, и метроном 60 в 1 минуту — дифференцировка, свет 100 свечей + пищевой, касалка + пищевой, шум + пищевой.

Из этой системы нами были использованы лишь метроном 120, метроном 60, свет и касалка. Так как у Катка был перерыв в работе, то нам пришлось потратить некоторое время на восстановление рефлексов, что, впрочем, совершилось без особого труда.

Мы применяли у Катка обычно раздражители в таком порядке: 1) M_{120} , 2) свет, 3) касалка, 4) M_{120} , 5) M_{60} , 6) M_{120} . Отставление во всех опытах было 20 секунд. У Синуса и Пудика нами были выработаны условные рефлексы (все пищевые): звонок низкого тона +, звонок высокого тона —, свет +. У обеих собак мы применили их в следующем порядке: 1) звонок + 2, свет + 3, звонок + 4, звонок — 5, звонок +. Отставление было во всех опытах 25 секунд. Каток и Пудик спокойные уравновешенные собаки сильного типа, причем у Катка имелось известное преобладание возбуждения, а у Пудика — тормозного процесса. Синус — молодой доberman, весьма подвижный, возбудимый, немного трусливый.

У всех 3 собак дифференцировка была нулевой, но у Синуса чаще наблюдалось растормаживание после опытов с пилокарпином, чем у других собак.

Опыты ставились следующим образом. В обычное время собака приводилась в камеру и ставилась в станок. Под кожу спины вводилось в растворе 2,0—2,5 мг пилокарпина (Merck) ¹.

Затем экспериментатор удалялся из камеры и дверь запиралась. Спустя 5—8 минут начиналась секреция слюны. Капли слюны регистрировались слюнописцем, и здесь же на кривой отмечалось время по 30 секунд. Когда количество капель за 30 секунд становилось более или менее постоянным (это случалось обычно через 8—15 минут после начала секреции), применялись в своем обычном порядке условные раздражители. Каждый раздражитель обычно применялся не более одного раза в опыт. Промежутки между применениями отдельных раздражителей составляли 5—10 минут. Раздражение никогда не подкреплялось пищей. После каждого опыта собака отдыхала 1 день (совершенно не работала) и еще в течение 1 дня проводились обычные опыты. Таким образом, новый опыт проводился на 3-й день. В отдельных случаях собаки отдыхали и больше. Во время опытов собаки вели себя спокойно; несколько волновались, Синус.

III. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Результаты наших опытов представлены на рис. 1, 2, 3, 4, представляющих воспроизведение оригинальных записей. Рис. 5, 6, 7 и 8 представляют графическое изображение еще ряда таких опытов на тех же животных.

При анализе всех рисунков мы видим отчетливые изменения в слюноотделении, наступающие при применении условных раздражителей. Таким образом, самый факт наличия изменений величины пилокарпиновой секреции во время применения условного раздражителя после графической регистрации его, как нам кажется, становится совершенно неоспоримым.

Так же отчетливо на приводимых рисунках видно, что применение отрицательного условного раздражителя вызывает явное увеличение секреции, тогда как положительный условный раздражитель

¹ В первых наших опытах мы применяли несколько большую дозу пилокарпина — 4—4,5 мг. В дальнейшем, однако, желая соблюсти полную идентичность в этом отношении с опытами Гальперина и Прибытковой, применяли дозу, указанную выше.

действует прямо противоположно. Этот факт, как уже было указано выше, не является новым. Рядом сотрудников К. М. Быкова он был обнаружен и ранее. Здесь следует отметить, что эффект действия отрицательного раздражителя всегда был несколько слабее положительного. Рассматривая, далее, рисунки, мы видим также, что характер анализатора не имеет существенного значения в том смысле, что



Рис. 1. Собака Каток. Опыт 26. 20.II.1937 г. Pilocarp. шп. — 2,5 мг под кожу. Время по 30 секунд. Кимограмму читать справа налево. Действие положительного условного раздражителя. Метроном 120 в 1 минуту



Рис. 2. Собака Каток. Опыт 26. 20.II.1937 г. Pilocarp. шп. — 2,5 мг под кожу. Время по 30 секунд. Кимограмму читать справа налево. Верхняя запись — действие тормозного условного раздражителя (метроном 60 в 1 минуту); нижняя запись — действие положительного условного раздражителя (касалка)



Рис. 3. Собака Пудик. Опыт 42. 23.II.1937 г. Pilocarp. шп. — 2 мг под кожу. Время по 30 секунд. Кимограмму читать справа налево. Верхняя запись — действие положительного условного раздражителя (свет); средняя запись — действие тормозного условного раздражителя (слабый звонок); нижняя запись — действие положительного условного раздражителя — сильный звонок

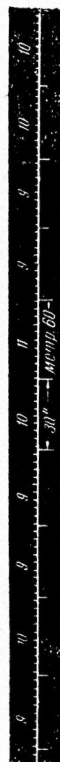


Рис. 4. Собака Каток. Опыт 29. 23.II.1937 г. Pilocarp. шп. — 2,5 мг под кожу. Время по 30 секунд. Кимограмму читать справа налево. Действие тормозного условного раздражителя (метроном 60 в 1 минуту)

положительный импульс, с каким бы анализатором он ни был связан, вызывает уменьшение секреции, а отрицательный — увеличение числа капель, однако мы должны отметить, что в общем биологически более сильные условные раздражители с точки зрения школы И. П. Павлова и здесь оказывают более сильное действие (ср. действие касалки и звонка). Наблюдавшийся нами эффект — увеличение числа капель слюны или уменьшение, как это видно, может и не проявиться сразу, непосредственно во время действия положительного или отрицательного стимула, а спустя некоторое время.

Это особенно хорошо видно на рис. 1, 2, 3, 5. Указанное явление, однако, не является абсолютным правилом, ибо изменения могут наблюдаться и в самый момент действия раздражителя (рис. 6, 4, 3).



Рис. 5

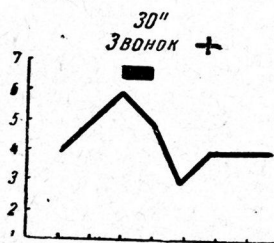


Рис. 6

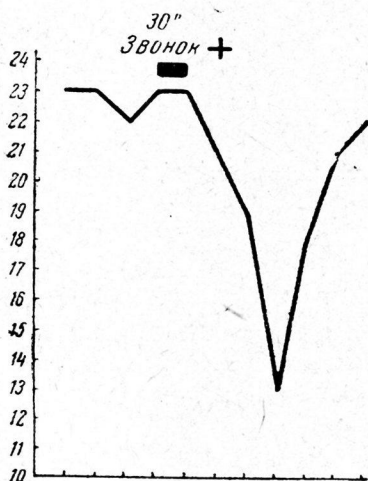


Рис. 7

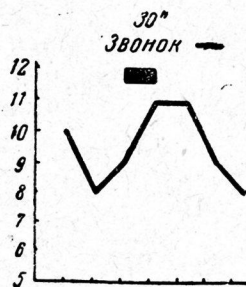


Рис. 8

Рис. 5. Собака Каток. Опыт 23. 15. II. 1937 г. Pilosarp. тиг.—4,5 мг под кожу. По ординате—количество слюны в каплях; по абсциссе—время по 30 секунд. Действие положительного условного раздражителя (метроном 120 в 1 минуту)

Рис. 6. Собака Синус. Опыт 41. 14. II. 1937 г. Pilosarp. тиг.—4,0 мг под кожу. По ординате—количество слюны в каплях; по абсциссе—время по 30 секунд. Действие положительного условного раздражителя (звонок)

Рис. 7. Собака Пудик. Опыт 36. 11. II. 1937 г. Pilosarp. тиг.—4 мг под кожу. По ординате—количество слюны в каплях; по абсциссе—время по 30 секунд. Действие положительного условного раздражителя (звонок)

Рис. 8. Собака Пудик. Опыт 36. 11. II. 1937 г. Pilosarp. тиг.—4 мг под кожу. По ординате—количество слюны в каплях; по абсциссе—время по 30 секунд. Действие тормозного условного раздражителя (звонок)

Мы не можем указать условий, которые, по нашему мнению, влияли бы так или иначе на это обстоятельство.

В заключение позволим себе остановиться еще на одном явлении. Приводимые нами наблюдения, как это можно видеть по представленным рисункам, относятся в основном к 2 собакам: Катку и Пу-

дику. Лишь один рисунок относится к собаке Синус. Это отнюдь не зависит от меньшего числа опытов. Несмотря на все старания, мы не могли получить у Синуса таких убедительных результатов, как на 2 других собаках.

Причина, как нам кажется, лежит прежде всего в особенностях секреции слюны после введения пилокарпина. У Синуса почти никогда мы не могли получить такого ровного фона секреции, как это без труда удавалось у Пудика и Катка. Спонтанные колебания были настолько велики и настолько нерегулярны, что почти исключали возможность поставить изменения числа капель в зависимость от того или иного условного стимула.

Отчего зависит такое непостоянство в секреции слюны, сказать довольно трудно. Можно, однако, думать, что существенную роль здесь имеет темперамент Синуса, resp. тип его высшей нервной деятельности.

К этому можно еще прибавить, что Синус во время опытов проявлял признаки беспокойства. Мы предполагаем, что неуспех отдельных исследователей, пытавшихся воспроизвести эти эксперименты, зависит от указанных выше особенностей высшей нервной деятельности и чрезвычайно непостоянного типа пилокарпиновой секреции.

На основании приведенного материала мы позволяем себе сделать следующие выводы.

1. На 3 собаках изучалось влияние положительных и отрицательных условных раздражителей, исходящих из разных анализаторов, на секрецию слюны, вызванную пилокарпином. Производилась графическая регистрация числа капель слюны за интервалы времени по 30 секунд при помощи слюнописца.

2. В результате опытов было обнаружено:

а) применение положительного условного стимула вызывало уменьшение, а применение отрицательного — увеличение числа капель слюны;

в) эти изменения развивались неодинаково в различных опытах; увеличение или уменьшение наступало иногда в самый момент действия стимула, а нередко спустя известный, до 2 минут, интервал времени;

с) положительный или отрицательный стимул действует всегда одинаково на число капель независимо от того, из какого анализатора они исходят; однако имеется некоторая зависимость и от характера раздражителя; слабые (касалка) вызывают меньшие сдвиги, чем сильные (звонок, метроном);

д) эффект действия отрицательного стимула был слабее выражен, чем эффект действия положительного.

3. У одной из 3 собак наблюдавшиеся изменения хотя в общем и совпадали с наблюдениями на 2 других, но были непостоянными, ибо сама спонтанная секреция отличалась большим непостоянством и не могла быть исключена возможность случайного совпадения стимула с самопроизвольными изменениями секреции.

4. Изложенное в 3-м пункте позволяет думать, что неуспех у отдельных исследователей может зависеть от неудачного выбора животного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балакшина В. Л., Труды физиол. Научно-исследов. Ленингр. ун-в., 17, 1936.—2. Быков К. М., Физиол. журн. СССР, 1933.—3. Быков К. М., Физиол. журн. СССР, 1934.—4. Быков К. М., Сборн., посвящ. проф. Л. С. Штерн, 1936.—5. Быков К. М. и Алексеев-Беркман, Русск. физиол. журн., 1927.—6. Быков К. М. и Горшков, цит. по А. В. Рикль.—7. Быков К. М., Бюлл. ВИЭМ,

№ 6—7, 1935.—8. Гальперин С. И., Дисс., Ленинград, 1936.—9. Гальперин С. И. и Прибыткова Г. Н., Тезисы XV Междунар. конгр. физиол., стр. 84, 1935.—10. Гальперин С. И. и Прибыткова Г. Н., Бюлл. ВИЭМ, № 5, 1934.—11. Гальперин С. И. и Прибыткова Г. Н., Бюлл. ВИЭМ, № 5, 1935.—12. Гальперин С. И. и Прибыткова Г. Н., Матер. к V Всесоюз. съезду физиологов, 1934.—13. Делов, личное сообщение.—14. Дрягин, неопубликованные данные.—15. Иванов Е. Н., Русск. физиол. журн., XII, в. 2.—16. Кельман Х. Б., Сборн. раб. отдела Общей физиологии, Л. ф., ВИЭМ, 1935.—17. Михельсон М. Я., Сборн. работ отдела общей физиологии, Л. ф., ВИЭМ, 1935.—18. Ольянская Р. П., Бюлл. ВИЭМ, № 6—7, 1935.—19. Ольянская Р. П., Тезисы сообщ. XV Междунар. конгр. физиол., стр. 314, 1935.—20. Рогов А. А., Русск. физиол. журн., XII, в. 6.—21. Рикль А. В., Русск. физиол. журн., XII, в. 2.—22. Черниговский В. Н., Сборн. работ отдела общей физиологии, Л. ф., ВИЭМ, 1935.

L'EFFET DES INFLUX CORTICAUX SUR L'ACTIVITÉ SÉCRÉTOIRE DES GLANDES SALIVAIRES DU CHIEN

V. N. Tchernigovsky

Laboratoire expérimental (Chef: S. I. Galpérine).
Section de Physiologie Générale (Chef: Prof.
C. M. Bykov), Succursale de Léningrad de l'Institut de Médecine expérimentale de l'URSS

Les recherches de l'école C. M. Bykov (Ivanov, Rickl, Olnyanskaïa-Balakchina, Galpérine, Michelson, Kellman, Driaguine) ont prouvé l'influence de l'écorce cérébrale sur les organes viscéraux. Galpérine et Pribytkova, Michelson, Tchernigovsky ont établi, que l'action d'un stimulus conditionné pendant l'activité d'un organe viscéral résulte en des altérations déterminées du fonctionnement de l'organe. Les stimulus positifs produisent une inhibition, les stimulus négatifs—un renforcement de la fonction.

Galpérine et Pribytkova ont trouvé que l'influx positif diminue et l'influx négatif augmente chez le chien la quantité de salive qui s'écoule pendant un intervalle de 12 minutes, après l'injection préalable hypodermique de 2 mg de pilocarpine. L'auteur effectua sur 3 chiens («Katok» «Pudik» et «Sinus») l'enregistrement graphique du nombre de gouttes de salive tombant au cours de périodes de 30". Des stimulus positifs et négatifs agissant sur différents analyseurs furent appliqués. Le nombre de gouttes de salive s'écoulant en 30" se trouva diminué par les stimulus positifs et augmenté par les stimulus négatifs. L'augmentation peut survenir à l'instant même de l'action du stimulus. Ainsi qu'il a été établi par l'école de Pavlov les stimulus physiologiquement moins forts exercent un effet moins accentué. Presque toujours l'effet des stimulus négatifs provenant d'un analyseur quelconque agissait d'une manière plus faible que celui des stimulus positifs.

Les phénomènes sus-décrits étaient nettement marqués chez deux chiens du type robuste («Pudik», «Katok»). Ils n'étaient point aussi constants chez «Sinus» — chien du type faible à sécrétion pilocarpinique très fluctuante. Il paraît que l'insuccès des tentatives de certains auteurs à reproduire ces expériences s'explique par le choix d'animaux inappropriés.

ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МОТОРИКИ ЖЕЛУДКА
И КИШЕЧНИКА*И. Курцин и А. Рогов*

Из кафедры физиологии III Ленинградского медицинского института и отдела общей физиологии (зав.— проф. К. М. Быков) Ленинградского филиала ВИЭМ

Поступила в редакцию 28.IV.1938 г.

Изучение гуморальной передачи возбуждения в центральной нервной системе является чрезвычайно сложной задачей физиологического исследования. Трудность заключается именно в том, что при экспериментировании в этом направлении создается целый ряд побочных явлений, осложняющих изолированное изучение химической передачи возбуждения с нейрона на нейрон так, как это возможно в опытах на периферической нервной системе, отдельных нервных ганглиях и даже некоторых органах (Loewi, Кибяков, Быков, Разенков, Фельдберг, Васц, Cannon и др.). Но накопившийся экспериментальный материал, как у нас в Союзе, особенно в лабораториях проф. К. М. Быкова и проф. И. П. Разенкова, так и за границей (Feldberg, Krayer, Dikshit), с несомненностью доказывает образование холинергических и адренергических веществ и в центральной нервной системе. Этим самым замыкается цепь сложной нервно-гуморальной регуляции в организме, где каждое возбуждение или торможение тесно связано с образованием специфических веществ нервной ткани и с соответствующим влиянием этих веществ на какой-либо эффектор. С этой точки зрения нам и казалось, что регуляция двигательной функции пищеварительного аппарата происходит не только при помощи нервных импульсов автономной нервной системы, гормональных влияний различных инкретов и медиаторов периферических нервных элементов, но что передача самого нервного возбуждения в центральной нервной системе может также происходить при помощи «миниатюрной» секреции веществ нервных клеток и тканей, которые или непосредственно в мозговых центрах обеспечивают передачу возбуждения с нейрона на нейрон, или, поступая в кровь, оказывают соответствующее действие на нервно-мышечные элементы пищеварительного аппарата. Возможность передачи возбуждения с нейрона на другой нейрон в центральной нервной системе и гуморальная передача образовавшихся медиаторов к желудочно-кишечному тракту диктовались логическим ходом последних работ наших лабораторий (Риккль, Горшкова, Курцин и др.), с несомненностью установивших гуморальную передачу возбуждения в мозговых центрах. С этой целью и были поставлены опыты на животных, у которых регистрировались отдельные участки кишечника и желудка с помощью графического метода исследования, а в качестве раздражителей вводились в кровь вещества, получаемые при возбуждении мозга рыбы. Такая постановка опыта была произведена потому, что получение медиаторов в мозгу рыбы было весьма удобным и простым благодаря разработанной в нашей лаборатории д-ром Горшковой и д-ром Курциным специальной методике изолирования голо-

вы рыбы при искусственной перфузии ее рингер-локковской жидкостью, а также еще и потому, что медиаторы, полученные при возбуждении мозга рыбы, обладают чрезвычайно сильным действием на биологические объекты (опыты д-ра Курцина), а это как раз имело большое значение для эксперимента на теплокровном животном, где наличие в крови фермента холинэстеразы не всегда позволяло наблюдать эффект при реинфузии крови, полученной при раздражении центрального отрезка блуждающего нерва.

МЕТОДИКА

Под эфирно-хлороформно-уретановым наркозом животному (кошке) вводились 2 резиновых баллончика в полость пилорической части желудка и в полость толстой (colon ascendens) или тонкой (intestinalis jejunum) кишки. Эти баллончики соединялись с водяными манометрами и наполнялись водой до определенного и всегда постоянного уровня воды в манометре. Давление при этом равнялось 15—20 мм ртутного столба. Манометры соединялись с капсулами Маррея, и на кимографе регистрировались движения исследуемых участков желудочно-кишечного тракта. Опыты проводились на голодных животных. В тех случаях, когда необходимо было по ходу исследования иметь энергичные сокращения мускулатуры пищеварительного аппарата, животное за несколько часов до опыта кормилось. Испытуемая жидкость вводилась в art. carotis или в aortae descendens. Опыты начинались через 1 час после окончания оперативных вмешательств и через 20—40 минут после введения в кровь животному раствора физостигмина (0,5 мг на 1 кг веса). На подготовленном таким образом животном исследовалась жидкость, оттекающая от мозга переживающей головы рыбы. Полученный перфузат был различным. Вначале собирался перфузат, прошедший через сосуды мозга рыбы до нанесения электрических раздражений (перфузат-контроль); затем производилось электрическое раздражение центрального отрезка блуждающего нерва и собиралась при этом оттекающая от мозга жидкость («вагусный» перфузат). В других опытах производилось раздражение афферентных нервов (n. olfactorii, n. trigemini) и также собиралась оттекающая от мозга жидкость («симпатический перфузат»). Для сохранения ацетилхолинподобных веществ «вагусный» перфузат собирался в пробирку с раствором физостигмина (0,01 мг на 1 см³) и вскоре после получения вводился теплокровному животному в кровь. Перед введением перфузат нагревался в водяной бане до температуры 37°. Перфузия изолированной головы рыбы производилась рингер-локковским раствором теплокровного животного. Получение перфузатов происходило на фоне хорошо переживаемых мозговых центров головы рыбы и после тщательного промывания кровеносных сосудов. Всего поставлено на животных 30 опытов с 120 инъекциями испытуемой жидкости. На рисунках графическая запись представлена в следующем порядке (сверху вниз): 1) движения пилорической части желудка; 2) движения кишечника; 3) время.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Введение в кровь теплокровному животному перфузата, полученного из мозга изолированной головы рыбы при раздражении индукционным током центрального отрезка блуждающего нерва, вызывало в большинстве опытов возбуждение моторики желудочно-кишечного тракта. Под влиянием вводимых веществ резко изменялась перистальтика и тонус кишечника. Если перфузат вводился на фоне полного покоя желудочно-кишечного тракта, то вскоре после введения появлялись перистальтические сокращения и повышался тонус желудка и кишечника; если же перфузат вводился на фоне слабых перистальтических движений кишечника, то также через короткий латентный период наблюдалось резкое усиление сокращений.

В большинстве случаев положительный эффект находился в зависимости от предварительной эзеринизации животного. Время от момента введения «вагусного» перфузата до начала первых сокращений кишечника в отдельных опытах было различным и зависело от места инъекции перфузата в организм животного и, повидимому, от функционального состояния воспринимающего субстрата. При

введении «вагусной» жидкости в центральный конец а. саротис эффект наступал через несколько минут (2—6 минут), а при введении в аорту descendens, т. е. по току крови, прямо к желудочно-кишечному тракту, эффект начинался часто через несколько секунд (15—30 секунд). Кроме того, можно было отметить, что сокращения пилорической части желудка начинались значительно раньше, чем сокращения тонкого или толстого кишечника.

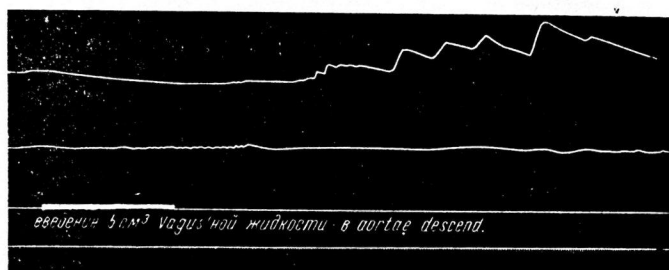


Рис. 1. Действие «вагусного» перфузата

Длительность эффекта в среднем продолжалась 15—25 минут, после чего движения кишечника приобретали прежний характер.

В некоторых опытах можно было отметить, что повторные инъекции «вагусной» жидкости вызывали более значительный эффект, чем первые введения перфузата. К концу же 6—8-часового опыта введение исследуемого перфузата не вызывало сокращений кишечника, что, повидимому, зависело от изменения физиологической восприимчивости самого субстрата.

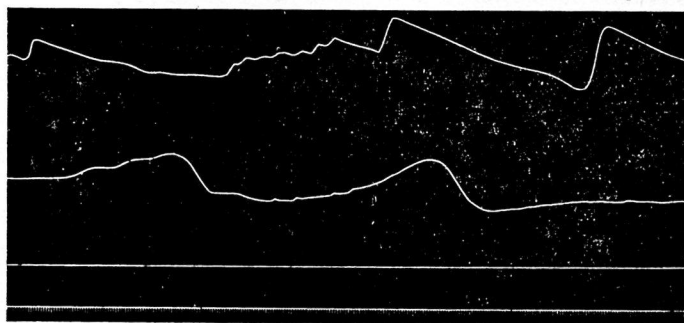


Рис. 2. Действие «вагусного» перфузата через 6 минут после введения

В некоторых опытах отмечалось весьма интересное явление. Если до введения «вагусного» перфузата сокращения пилорической части желудка и толстого кишечника носили синергичный характер, то вскоре после введения они перестраивались, и в течение 15—20 минут сокращения были неодновременны, антагонистичны.

После окончания действия введенных веществ характер сокращений менялся и можно было наблюдать снова появление синергизма в сокращениях пилорической части желудка и кишечника. Сила отдельных сокращений была различной и зависела от первоначального состояния моторики желудочно-кишечного тракта.

Введение «вагусного» перфузата на фоне полного покоя желудка и кишечника вызывало появление сокращений, максимальная амплитуда которых равнялась 23 мм, а введение перфузата на фоне слабой перистальтики желудка и кишечника вызывало значительное усиление сокращений, величина которых доходила до 115 мм. При этом ритм сокращений становился чаще. В ряде опытов «вагусный» перфузат вызывал энергичные сокращения пилорической части желудка.

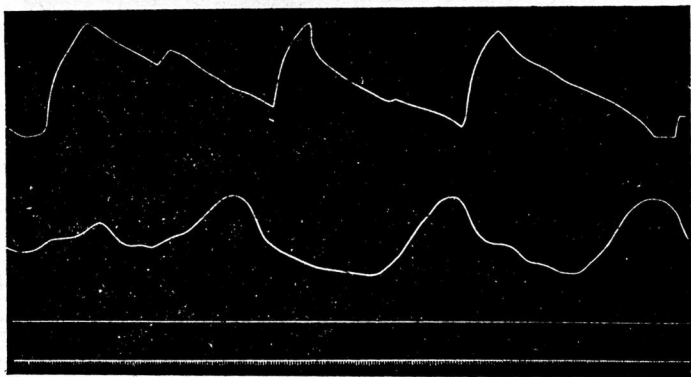


Рис. 3. Действие «вагусного» перфузата через 10 минут после введения

Этот эффект особенно ярко был выражен в связи с тем, что контрольное введение в кровь животного при тех же условиях перфузата, полученного от той же переживающей головы, но до раздражения центрального отрезка п. vagi, не вызывало подобного эффекта.

Следовательно, перед нами было несомненное действие на нервно-двигательный аппарат желудочно-кишечного тракта специфического вещества (Vagusstoff), образующегося в центральной нервной систе-

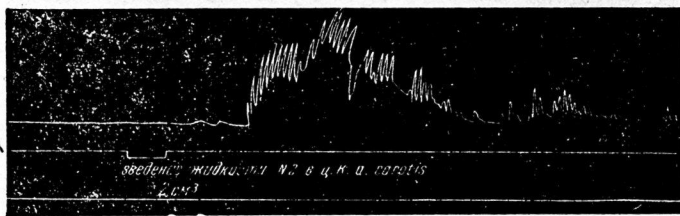


Рис. 4. Действие «вагусного» перфузата на пилорическую часть желудка

ме при раздражении блуждающего нерва. Этот факт дает право сделать заключение, что в осуществлении гуморальной передачи возбуждения с высших отделов центральной нервной системы на нервно-мышечный аппарат желудочно-кишечного тракта принимает участие особое вещество (медиатор), которое образуется в мозговых центрах при возбуждении нервных элементов и через кровь оказывает возбуждающее действие на моторику желудка и кишечника, подобно раздражению блуждающего нерва или действию ацетилхолина.

Дальнейшие эксперименты показали, что в центральной нервной системе образуется и другое активное вещество, которое также не

является индифферентным веществом для моторной деятельности пищеварительного аппарата и обладает способностью вызывать торможение движений желудка и кишечника. Исследования нашей лаборатории (д-ра Горшковой и д-ра Курцина, 1934 г.), проведенные в эксперименте на изолированной голове рыбы, с несомненностью показали, что при раздражении различных афферентных нервов (*n. olfactori*, *n. trigemini* и т. д.) в оттекающем перфузате от мозга появляется вещество, которое обладает свойством вызывать на биологических объектах—тестах (изолированное сердце по Шраубе и т. п.)—симпатический эффект и при физическом анализе (спектроскопия) поглощать определенной длины волны в ультрафиолетовой части спектра, т. е. по своим свойствам обнаруженное активное вещество соответствовало адреналину. Эти данные позволили нам проделать ряд экспериментов в остром опыте на теплокровном животном при тех же условиях, как и при работе с «вагусной» жидкостью.

Оказалось, что введение в кровь животного перфузата, полученного из мозга переживающей головы рыбы при раздражении центрального отрезка *n. trigemini*, вызывает торможение перистальтики

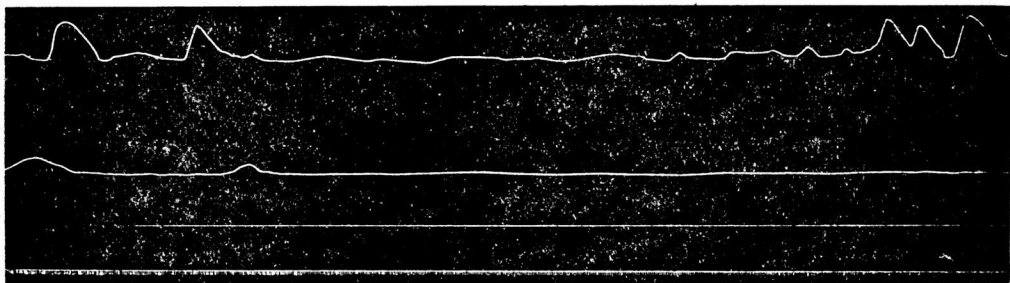


Рис. 5. Действие «симпатического» перфузата через 2 минуты после введения

кишечника и желудка. Эффект наступал значительно быстрее, чем при аналогичных введениях «вагусной» жидкости, и в ряде опытов уже через 15—20 секунд можно было заметить ясное прекращение сокращений. Длительность торможения равнялась нескольким минутам, после чего перистальтика возобновлялась и сокращения приобрели прежний характер.

Повторные введения снова вызывали аналогичный эффект. В ряде случаев торможение после введения перфузата длилось 10—12 минут. Необходимо отметить, что в большинстве опытов количество перфузата, вводимого в кровь, было небольшим (2 см³, иногда 5 см³). Если учесть большую скорость перфузии, то нужно допустить, что прибавление к вводимому рингер-локковскому раствору специфических веществ, выделяемых мозговыми клетками и уносимых током перфузии, весьма незначительно. Поэтому наблюдаемый нами вполне отчетливый эффект при введении исследуемого перфузата следует расценить как результат действия веществ, обладающих чрезвычайно огромной силой химического воздействия на ткани и органы. Следует отметить, что пилорическая часть желудка как при введении «вагусного» перфузата, так и при введении «симпатического» перфузата реагировала значительно быстрее, чем толстый кишечник. Соответственно этому и эффект на пилорической части желудка прекращался значительно раньше, чем на кишечнике. Так, введение 5 см³ «симпатического» перфузата в *aortae descendens* на фоне хорошо выраженных перистальтических сокращений пилорической части

желудка и толстой кишки через 15 секунд вызвало резкое торможение движений пилорической части желудка и несколько позднее прекратились сокращения толстой кишки. Возобновление сокращений началось через 3 минуты на пилорической части желудка и через 12 минут на толстой кишке. Полное восстановление прежнего характера перистальтических сокращений произошло на пилорической части желудка через 10 минут, на толстой кишке — через 20 минут. Эти опыты наглядно убеждают в том, что пилорическая часть желудка является более реактивным органом по отношению к вводимым активным веществам, чем толстый кишечник. Повидимому, это связано с той важной функцией, которую выполняет эта часть желудка в пищеварительных процессах.

Интересно также отметить, что введение в кровь животного «симпатического» перфузата вызывало значительно быстрее эффект, чем подобные же введения «вагального» перфузата, причем часто эффект начинался через 15—20 секунд после введения, независимо от того, производилась ли инъекция в *aortae descendens* или в *a. carotis*.

Повидимому, это различие имеет свои биологические особенности в роли адренергических и холинергических веществ в организме. В отдельных опытах удалось получить на одной и той же голове рыбы и «вагусный» перфузат при раздражении центрального отрезка *p. vagi*, и «симпатический» перфузат при раздражении центрального отрезка *p. trigemini* и испытать полученные перфузаты на одном и том же животном. Эти комплексные опыты окончательно убедили нас в том, что ю «случайностях» эксперимента не может быть и речи. Введение в кровь животного «вагусного» перфузата вызывало возбуждение моторики желудочно-кишечного тракта; введение же «симпатического» перфузата — угнетение движений или полную остановку.

Следовательно, перед нами несомненное действие на моторную функцию пищеварительного аппарата специфического вещества, образующегося в центральной нервной системе при раздражении афферентных проводников (*p. trigemini*, *p. olfactori*). Этот факт, дает возможность прийти к заключению, что в осуществлении гуморальной передачи возбуждения с высших отделов центральной нервной системы на нервно-мышечный аппарат желудочно-кишечного тракта принимает участие активное вещество (медиатор), которое образуется в мозговых центрах при возбуждении нервных элементов и через кровь вызывает торможение движений желудка и кишечника подобно нервному импульсу по *p. splanchnici* или действию адренина.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем сообщении мы не ставили себе задачей осветить весь материал, касающийся гуморальной регуляции моторной функции желудочно-кишечного тракта и механизма, при помощи которого осуществляется весь этот сложный физиологический процесс. Наша задача заключалась в том, чтобы показать участие в регуляции двигательной функции пищеварительного аппарата не только нервных факторов (*p. vagus* и *p. splanchnicus*), оказывающих прямое или посредством образования активных веществ в периферических приборах влияние на эффектор, и не только гормональных факторов («мотилин», «гормонал», «холин», «виликинин»), но и специфических веществ — медиаторов — представителей химической передачи нервного возбуждения, образующихся в клетках центральных аппаратов, в головном мозгу. Представленный экспериментальный материал показывает, что, действительно, при электрическом раздражении

центральных отрезков п. vagi или п. trigemini переживающей головы рыбы в перфузате, оттекающем от мозга, удалось обнаружить наличие специфических веществ, обладающих свойством вызывать у теплокровного животного эффект, подобный действию нервного импульса. Эти данные подтвердили правильность утверждений ряда исследователей (Sherrington, Dikshit, Feldberg, Krayer, Риккль, Горшкова и Курцин и др.) о существовании гуморальной передачи возбуждения в центральной нервной системе и показали, что образующиеся химические передатчики поступают в ток крови и оказывают сильное действие на моторную функцию пищеварительного аппарата, возбуждая или угнетая сокращения желудка и кишечника.

Возникает чрезвычайно интересный вопрос о механизме действия образующихся в мозгу активных веществ. Разыгрывается ли процесс возбуждения или торможения на периферии в рецепторах стенок желудочно-кишечного тракта или медиаторы действуют на центральные иннервационные аппараты, изменяя их функциональное состояние, вследствие чего уже меняется деятельность периферических органов?

Полученный экспериментальный материал еще не дает убедительных фактов к пониманию механизма этого процесса.

Повидимому, наравне с действием активных веществ на периферические нервные приборы, регулирующие двигательную функцию желудка и кишечника (опыты Finkelman, Brikmann, Рогова и др.), также имеется влияние активных веществ на мозговые центры, осуществляющие регуляцию моторики пищеварительного аппарата через нервные проводники вегетативной нервной системы (величина латентного периода 2—5 минут), длительность эффекта (15—25 минут), изменение синергизма сокращений различных отделов желудочно-кишечного тракта на антагонистичные сокращения.

Необходимо также отметить, что эффект, наблюдаемый при введении «вагусного» перфузата, был в ряде опытов весьма значительным. Это, повидимому, следует объяснить тем, что у низших организмов преобладает в осуществлении регуляторных жизненными процессами больше гуморальный фактор, чем нервный. Такая доминирующая роль гуморального механизма и обуславливает, повидимому, особую силу этих веществ.

Наличие факта, что образующиеся медиаторы-передатчики химического возбуждения в центральной нервной системе холоднокровного обладают способностью оказывать сильное действие на органы и ткани теплокровного животного, имеет несомненное значение с сравнительно-физиологической точки зрения. Повидимому, природа этих веществ одинакова и у тех, и у других биологических объектов.

ВЫВОДЫ

При возбуждении мозговых центров образуются специфические вещества — медиаторы, которые гуморальным путем вызывают изменение в движениях желудочно-кишечного тракта.

1. При раздражении центрального отрезка п. vagi в мозгу рыбы образуется вещество типа ацетилхолина, обладающее способностью вызывать энергичные и частые сокращения желудка и кишечника теплокровного животного.

2. При раздражении афферентных нервов (п. trigemini и п. olfactorii) в мозгу рыбы образуется вещество типа адреналина, обладающее способностью вызывать торможение сокращений желудка и кишечника теплокровного животного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быков, Доклад на XV Международном конгрессе физиологов, 1935.—2. Brikmann u. Dame, *Pflüg. Arch.*, 196, 1922.—3. Горшкова и Курцин, Сборник «Опыт исследования нервно-гуморальных связей», под редакцией проф. К. М. Быкова, 1937.—4. Горшкова и Курцин, Труды VI Всесоюзн. съезда физиологов, 1937.—5. Dale a. Feldberg, *J. Physiol.*, 80, 1933.—6. Dikshit, *Journ. Physiol.*, 80, 1934.—7. Feldberg u. Kraye, *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 172, 1933.—8. Feldberg u. Kwiatkowski, *Pflüg. Arch.*, 254, 1934.—9. Feldberg u. Rosenfeld, *Pflüg. Arch.*, 232, 1933.—10. Finkelmann, *Journ. Physiol.*, 70, 1930.—11. Enriquez et Hallion, *C. r. Soc. Biol.*, 56, 1904.—12. Heidenhain, *Pflüg. Arch.*, 49, 1891.—13. Kokas u. Ludany, *Pflüg. Arch.*, 234, 1934.—14. Loewy, *Pflüg. Arch.*, 189, 1921.—15. Le Heux, *Pflüg. Arch.*, 173, 1918.—16. Popelski, *Pflüg. Arch.*, 121, 126, 128, 1908—1909.—17. Разенков, Доклад на XV Международном конгрессе физиологов, 1935.—18. Sherrington, *Proc. Roy Soc., London*, 97, 1925.—19. Zuelzer, Dohrn u. Marxer, *Berl. kl. Wschr.*, 46, 1908.—20. Zuelzer, *Med. Klin.*, 11, 1910.—21. Синельников, *Арх. биол. наук*, 23, 1924.—22. Weiland, *Pflüg. Arch.*, 147, 1912.—23. Рогов, Сб. IV, под ред. К. М. Быкова.—24. Риккль, *Арх. биол. наук*, 35, 1934.

HUMORAL CONTROL OF GASTRIC AND INTESTINAL MOTILITY

I. Kurtzin and A. Rogov

Chair of Physiology of the 3rd Leningrad Medical
Institute and Dept. of General Physiology (Head —
Prof. C. M. Bykov) of the Leningrad Branch of the
All-Union Institute of Experimental Medicine

In acute experiments on cats the authors investigated the effect upon the motor functions of the digestive tract of specific substances formed in the brain of the surviving fish head upon stimulation of the central stumps of the vagus, trigeminus and olfactory nerves. When injected into the blood of the warm-blooded animal by way of the carotid artery or ascendent aorta, the perfusate obtained from the brain of the surviving fish head during prolonged stimulation of the vagus by induction shocks called forth energetic contractions of the pyloric part of the stomach and of the intestine (figs. 1, 2, 3). Inhibition of gastric and intestinal peristalsis was produced in the cat by perfusates obtained from fish brain during stimulation of afferent nerves (trigeminus, olfactory, — figs. 5, 6).

It appears from these data that excitation of the central nervous system results in the formation of specific substances or mediators (Vagusstoff and Sympathicusstoff), capable of exerting a humoral control over the motor activity of the digestive apparatus.

ВЛИЯНИЕ АФФЕРЕНТНЫХ ИМПУЛЬСОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО
ТРАКТА НА ТЕЧЕНИЕ КОРКОВЫХ ПРОЦЕССОВ*И. Курцин*Из отдела общей физиологии (зав. — проф.
К. М. Быков) Ленинградского филиала ВИЭМ

Поступила в редакцию 28.IV.1938 г.

Существование рефлекторных влияний со стороны желудка на слюноотделительный аппарат собаки после работ павловской школы уже не подлежит никакому сомнению.

Перед физиологией встал дальнейший вопрос об анализе этого интересного и весьма важного физиологического явления.

В 1930 г. Hisada предпринял детальные исследования в этом направлении и установил в острых и хронических опытах на собаках, что при раздувании желудка возникают импульсы, рефлекторно передающиеся на слюнные железы, в результате чего наблюдается значительное увеличение секреции слюны и изменение качественного ее состава. Это рефлекторное влияние осуществляется по блуждающему нерву и нервным проводникам, идущим к слюнным железам. В доказательство такого механизма автор перерезал ветви *p. vagi* или ветви *chordae thymicae* и получал полное прекращение рефлекторной передачи возбуждения с рецепторов слизистой желудка на подчелюстную слюнную железу.

Интересные работы в этом отношении проделаны также и на других животных. Ролич (1935) наблюдал на гастрозофаготомированных жвачных животных усиление слюноотделения в тот период пищеварения, когда происходила обычная жвачка, но отрыгиваемая из рубца пища в ротовую полость не попадала (эзофаготомия). Епанешников (1935) провел работу на 2 телятах с фистулами рубца и слюнной железы и пришел к заключению, что раздувание баллона в рубце и отяжеление (1—2 кг) его усиливают спонтанное отделение слюны. Следовательно, «механические факторы рубца (внутрирубцовое давление, масса рубцового содержимого) участвуют в механизме непрерывного слюноотделения околоушных желез, посылая постоянные импульсы к слюноотделительному центру». Эти работы подтвердили не только правильность факта рефлекторного влияния со слизистой желудка на слюноотделительный аппарат животного, установленного Клод Бернаром и павловской школой, но и вскрыли весьма важные взаимоотношения в секреторной деятельности слюнных желез у жвачных животных, что имеет несомненное значение с сравнительно-физиологической точки зрения.

Рефлекс с желудка на слюнные железы в последнее время был подтвержден Гуреевым (1935) в остром опыте на собаке. Автор при повышении давления в желудке (наполнение водой, 0,9% раствором NaCl, 0,3% раствором HCl) наблюдал секрецию из подчелюстной и подъязычной железы. При перерезке *p. vagi* рефлекс исчезал. Аналогичные данные получены Гуреевым совместно с Пислегиным (1936) и в хроническом опыте на собаке.

Таким образом, в настоящее время можно считать бесспорно доказанным, что импульсы с рецепторов желудка сильно влияют на

деятельность слюнных желез. Естественно, возникает целый ряд вопросов о более глубоких интимных процессах, разыгрывающихся при рефлекторной передаче возбуждения, и о роли коры головного мозга. Является ли эта сложно-рефлекторная передача возбуждения с рецепторов желудка на слюноотделительный аппарат только безусловным рефлексом или в этом процессе принимают участие и высшие отделы центральной нервной системы — кора головного мозга? Возникает вопрос о «чувствительности» внутренних органов и о взаимном влиянии между корой головного мозга и внутренними органами.

Как известно, этот вопрос является центральным вопросом в проблеме «кора и внутренние органы», так последовательно и упорно разрабатываемой в течение уже свыше 10 лет проф. К. М. Быковым и всей его лабораторией.

Исходя отчасти из общего направления проблемы об interoцепции, а также и из тех вопросов, которые возникли при анализе природы желудочной секреции при механическом раздражении слизистой желудка, и возникло стремление провести исследование interoцептивных влияний со слизистых (ротовой полости, желудка, прямой кишки) пищеварительного тракта на деятельность высших отделов центральной нервной системы.

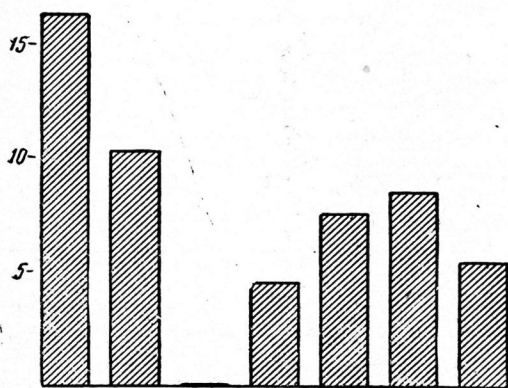


Рис. 1

шленного поведения. Условный рефлекс на метроном 120 ударов в 1 минуту появился с 8-го сочетания и стал прочным с 30-го сочетания; на свет (вспыхивание лампочки) появился с 6-го сочетания и сделался прочным с 21-го сочетания; дифференцировка на метроном 60 ударов в 1 минуту появилась с 4-го применения (нулевая) и стала прочной с 15-го сочетания; касалка — с 6-го применения и стала прочной с 15-го сочетания.

2. Собака Нелли, дворняга, самка весом в 14 кг, возбудимого типа, подвижна, беспокойна, прожорлива. В станке стоит хорошо. Условный рефлекс на метроном 120 ударов в 1 минуту появился с 11-го сочетания и прочно укрепился на 44-м сочетании; на свет появился с 8-го сочетания и стал прочным с 34-го сочетания; дифференцировка на метроном 60 ударов в 1 минуту появилась на 8-м применении и, оставаясь неполной, укрепилась с 22-го сочетания; касалка появилась с 4-го сочетания и укрепилась с 13-го сочетания. В качестве пищевого безусловного раздражителя применялся мясо-сахарный порошок. Выработанная система положительных и отрицательных условных рефлексов всегда применялась в одном определенном порядке, а именно: метроном 120 ударов в 1 минуту (M_{120}), свет (Св), дифференцировка на метроном 60 ударов в 1 минуту (M_{60}), свет (Св), касалка (К), метроном 120 ударов в минуту (M_{120}), свет (Св) и с всегда постоянными интервалами между отдельными раздражителями (рис. 1).

Опыты ставились на животных через 20 часов после последнего приема пищи. Условное слюноотделение учитывалось по количеству капель за 25-секундный интервал изолированного действия условного раздражителя. Всего поставлено 130 опытов. Полученный экспериментальный материал удобно разбить на несколько серий наблюдений:

1) влияние «мнимого кормления» по Павлову на условнорефлекторную деятельность центральной нервной системы;

2) влияние рефлекторных и гуморальных раздражителей с полости желудка на функциональное состояние коры головного мозга;

3) комплексное влияние афферентных импульсов, возникающих в рецепторах при «мнимом кормлении» и механическом раздражении слизистой желудка, на течение корковых процессов;

4) влияние механического раздражения рецепторов слизистой прямой кишки на условнорефлекторную деятельность центральной нервной системы.

«Мнимое кормление» проводилось в течение 15 минут сырым мясом, после чего животное помещалось в изолированную комнату для опыта с условными рефлексами.

Условные рефлексы исследовались через различные интервалы времени (15, 30, 45 и т. д. минут) после «мнимого кормления», причем в опытный день проба условных рефлексов проводилась только через один какой-либо интервал.

Механическое раздражение производилось при помощи резинового баллона, вводимого через фистулу в полость желудка, где он подвергался раздуванию. При нахождении раздутого баллона в желудке и исследовались условные рефлексы через различные интервалы времени (15, 30, 45 и т. д. минут). Одинаковые условия опытов позволили провести в дальнейшем сочетание «мнимого кормления» и механического раздражения желудка и, следовательно, изучить условнорефлекторную деятельность высших отделов центральной нервной системы при одновременном действии этих раздражителей. Механическое раздражение слизистой прямой кишки производилось при помощи введенного регестим резинового баллона, который в кишке подвергался раздуванию. В этих опытах всегда исключались экстероцептивные влияния и, следовательно, можно было исследовать изолированное действие механического раздражителя на периферические воспринимающие нервные приборы в слизистых оболочках пищеварительного тракта. Объем раздутого баллона всегда был постоянен и подвергался изменению только при специальных исследованиях.

I. ВЛИЯНИЕ «МНИМОГО КОРМЛЕНИЯ» НА ТЕЧЕНИЕ КОРКОВЫХ ПРОЦЕССОВ

После «мнимого кормления» животного в значительной степени изменяется условнорефлекторная деятельность коры головного мозга. При исследовании условных рефлексов через различные промежутки времени (5, 15, 30, 45 и т. д. минут) наблюдалось резкое падение условного слюноотделения вскоре после окончания кормления и затем постепенное восстановление величины условных рефлексов. Дифференцировка в течение всего этого времени была полной за исключением пробы через 5 минут, когда можно было отметить тормаживание.

Детальный анализ результатов показал, что через 5, 15, 45 минут после «мнимого кормления» наблюдается, помимо общего падения условных рефлексов, еще извращение слюноотделительной реакции: слабый раздражитель (свет) вызывал более значительный эффект, чем сильный раздражитель (M_{120}), а через 4 часа и слабый, и сильный раздражители в одинаковой степени вызывали условное слюноотделение. Полное восстановление нормального условнорефлекторного отделения слюны было только через 5 часов (табл. 1).

Следовательно, можно констатировать, что после «мнимого кормления» в коре головного мозга животного происходят функциональные изменения, выражающиеся в перестройке центральных аппаратов, отражением чего является падение условнорефлекторного отделения слюны. Иначе говоря, при «мнимом кормлении» животного под влиянием импульсов, приходящих с рецепторов органов зрения, слуха, обоняния и рецепторов слизистой рта, носоглотки, верхнего отдела пищевода, резко изменяется деятельность высших отделов центральной нервной системы, несмотря на то, что кровь животного остается «голодной». Эти рефлекторные влияния надолго изменяют течение корковых процессов, и восстановление нормального условнорефлекторного слюноотделения происходит медленно и своеобразно в течение нескольких часов. Отражение этих сложных взаи-

Таблица 1

В р е м я	Интервал в минутах	№ п.п.	Условный раздражитель	Время изолированного действия в секундах	Латентный период в секундах	Величина условного рефлекса в каплях	Примечания
Опыт 30.I.1937г. Альма. Через 1 час после «мнимого кормления»							
13 час. 30 мин. . . .	—	575	M ₁₂₀	25	1	15	Возбужден, скулит
13 » 34 »	4	713	Св	25	15	1	»
13 » 40 »	6	206	M ₆₀	30	0	0	Спокоен
13 » 51 »	11	714	Св	25	10	2	»
13 » 55 »	4	154	К	25	12	6	»
14 » 00 »	5	576	M ₁₂₀	25	10	8	»
14 » 04 »	4	715	Св	25	17	1	»
Опыт 2.VI.1937г. Альма. Через 2 часа после «мнимого кормления»							
12 час. 48 мин. . . .	—	671	M ₁₂₀	25	2	13	Скулит
12 » 52 »	4	1 007	Св	25	4	6	»
12 » 58 »	6	304	M ₆₀	30	19	2	Спокоен
13 » 09 »	11	1 008	Св	25	4	9	»
13 » 13 »	4	252	К	25	5	5	»
13 » 18 »	5	672	M ₁₂₀	25	5	7	»
13 » 22 »	4	1 009	Св	25	8	4	Немного скулит
Опыт 21.II.1937г. Альма. Через 3 часа после «мнимого кормления»							
13 час. 10 мин. . . .	—	611	M ₁₂₀	25	2	12	Спокоен
13 » 14 »	4	773	Св	25	3	7	»
13 » 20 »	6	226	M ₆₀	30	0	0	»
13 » 31 »	11	774	Св	25	0	0	»
13 » 35 »	4	174	К	25	24	1	»
13 » 40 »	5	612	M ₁₂₀	25	7	8	»
13 » 44 »	4	775	Св	25	3	5	»
Опыт 15.XII.1936г. Альма. Через 4 часа после «мнимого кормления»							
13 час. 00 мин. . . .	—	496	M ₁₂₀	25	3	10	Спокоен
13 » 04 »	4	576	Св	25	3	10	»
13 » 09 »	5	167	M ₆₀	30	0	0	»
13 » 20 »	11	577	Св	25	0	0	»
13 » 24 »	4	115	К	25	3	8	»
13 » 29 »	5	497	M ₁₂₀	25	2	8	»
13 » 33 »	4	578	Св	25	5	6	»
Опыт 28.I.1937г. Альма. Через 5 часов после «мнимого кормления»							
13 час. 30 мин. . . .	—	573	M ₁₂₀	25	1	21	Скулит
13 » 34 »	4	710	Св	25	2	13	»
13 » 40 »	6	205	M ₆₀	30	0	0	»
13 » 51 »	11	711	Св	25	23	1	Спокоен
13 » 55 »	4	153	К	25	3	7	»
14 » 00 »	5	574	M ₁₂₀	25	6	9	Скулит
14 » 04 »	4	712	Св	25	7	4	Спокоен

Продолжение

В р е м я	Интервал в ми- нутах	№ п.п.	Условный раз- дражитель	Время изолиро- ванного действия в секундах	Латентный пе- риод в секундах	Величина услов- ного рефлекса в каплях	Примечания
Опыт 10.III.1937г. Альма. Через 6 часов после «мнимого кормления»							
14 час. 26 мин. . . .	—	629	M ₁₂₀	25	2	19	Визг
14 » 30 »	4	800	Св	25	3	8	
14 » 36 »	6	235	M ₆₀	30	25	1	Спокоен
14 » 47 »	11	801	Св	25	12	3	
14 » 51 »	4	183	K	25	3	12	
14 » 56 »	5	630	M ₁₂₀	25	2	13	
15 » 00 »	4	802	Св	25	3	8	

моотношений в корковых центрах после «мнимого кормления» можно наблюдать в виде появления различных стадий (парадоксальная, уравнивательная), которые указывают на то, что «клетки полушарий переживают ряд переходных особенных состояний между нормально возбудимым и полным тормозным, обнаруживающихся в необычных отношениях этих клеток к различной силе раздражений» (Павлов).

Кроме этого, в самом периоде восстановления можно отметить не постепенное повышение условнорефлекторного отделения слюны, а чередование повышения и понижения величины условных рефлексов (рис. 2).

Так, например, через 15 минут после «мнимого кормления» на M₁₂₀ наблюдалось резкое падение условного рефлекса, к 1 часу — повышение, а через 1 час 30 мин. — снова падение; к 3 часам — опять повышение; через 4 часа повторное падение, а через 4 часа 30 мин. повышение, и только к 6 часам условный рефлекс на данный раздражитель достигал величины нормального слюноотделения. Аналогичное явление наблюдалось и при действии других условных раздражителей. Итак, можно установить, что после 15-минутного «мнимого кормления» животного возникающие импульсы в рецепторах слизистой рта, а также в рецепторах органов зрения, слуха, обоняния, направляются в высшие отделы центральной нервной системы и в коре головного мозга активируют процессы торможения. Соответственно этому создается новое функциональное состояние мозговых центров, которое отражается на деятельности периферических органов. Это положение сочетается с представлениями школы Шеррингтона о значении проприоцептивных и интероцептивных импульсов для аппаратов координации, а также с учением школы Введенского-Ухтомского о функциональной подвижности (лабильности) нервных центров.

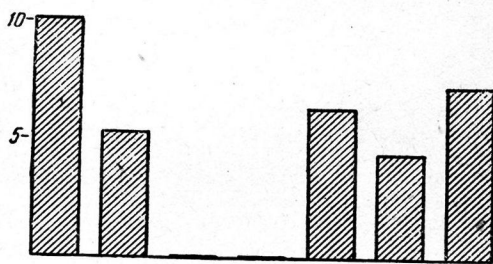


Рис. 2

Дальнейшие наблюдения показали, что для нормального хода восстановления условных рефлексов после «мнимого кормления» не безразлично, сохраняется ли желудочный сок в желудочно-кишечном канале или удаляется через фистулу наружу. Оказалось, что в тех случаях, когда после «мнимого кормления» желудочный сок удалялся через фистулу, условные рефлексы в значительной мере снижались по сравнению с величиной условных рефлексов в те же часы после «мнимого кормления», но с сохранением желудочного сока в организме животного (рис. 3).

Так, через 5 часов после «мнимого кормления» (выделилось 350 см³ сока) наблюдалось резкое снижение условных рефлексов,

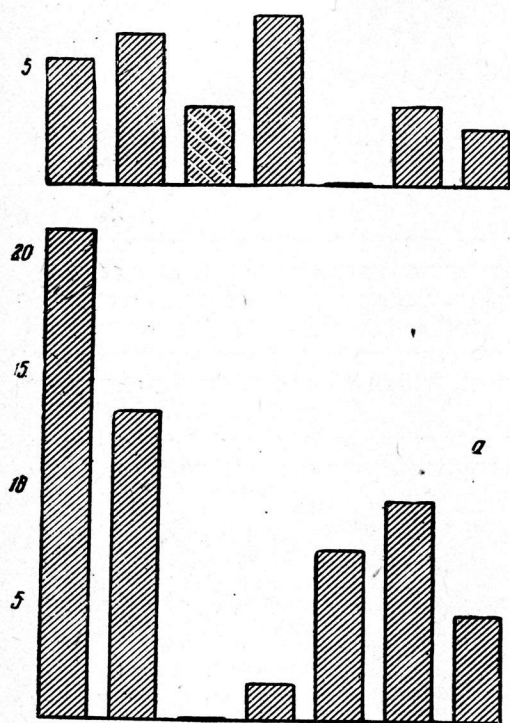


Рис. 3

в то время как величина условных рефлексов через 5 часов после «мнимого кормления», но с сохраненным желудочным соком, приближалась к норме (рис. 3). В большинстве опытов при этом дифференцировка растормаживалась (табл. 2). Нельзя ли объяснить падение условных рефлексов после «мнимого кормления» истощением слюнной железы?

Опыты показали, что вместе с уменьшением условного слюноотделения после 15-минутного «мнимого кормления» безусловное отделение слюны не уменьшалось. Допустить истощение слюнной железы при работе в течение 15 минут и потере при этом нескольких грамм слюны очень трудно. К тому же еще прежние исследования Гейденгайна и Людвига показали, что при раздражении секреторного нерва слюнной железы в течение долгого времени нельзя отметить уменьшения ко-

личества отделяемой слюны. Тщательные экспериментальные исследования, предпринятые лабораторией Фольборта по изучению истощения слюнной железы в условиях хронического опыта на нормальном животном, дали возможность установить, что при длительном (свыше 3 часов) возбуждении секреторного аппарата слюнных желез наступают явления истощения только в отношении качественного состава слюны, а именно происходит уменьшение органических веществ секрета, но количество отделяемой слюны остается без особых изменений.

Специально поставленные мной исследования величины условных рефлексов после 5-минутного «мнимого кормления» животного показали такое же длительное падение условнорефлекторного слюноотделения, как и после 15-минутного «мнимого кормления» (рис. 4).

Эти факты говорят о том, что объяснить наблюдаемое явление падения условных рефлексов после 15-минутного «мнимого кормления» животного истощением клеточной субстанции слюнной железы

Таблица 2

В р е м я	Интервал в ми- нутах	№ п/п	Условный раз- дражитель	Время изолиро- ванного действия в секундах	Латентный пе- риод в секундах	Величина услов- ного рефлекса в каплях	Примечания
Опыт 3.VI.1937 г. Нелли. Через 6 часов после «мнимого кормления»							
15 час. 00 мин. . . .	—	167	M ₁₂₀	25	1	16	Желудочный сок не удален
15 » 04 »	4	216	Св	25	3	9	
15 » 10 »	6	119	M ₆₀	30	4	4	
15 » 21 »	11	217	Св	25	7	8	
15 » 25 »	4	91	К	25	1	6	
15 » 30 »	5	168	M ₁₂₀	25	4	8	
15 » 34 »	4	218	Св	25	5	6	
Опыт 25.V.1937 г. Нелли. Через 6 часов после «мнимого кормления»							
15 час. 15 мин. . . .	—	154	M ₁₂₀	25	4	4	Желудочный сок удален (420 см ³)
15 » 19 »	4	202	Св	25	10	4	
15 » 25 »	6	107	M ₆₀	30	0	0	
15 » 36 »	11	203	Св	25	0	0	
15 » 40 »	4	79	К	25	4	4	
15 » 45 »	5	155	M ₁₂₀	25	7	4	
15 » 49 »	4	204	Св	25	15	1	

не представляется возможным. Повидимому, в данном случае имеется несомненное влияние на деятельность слюнной железы коры головного мозга, функциональное состояние которой изменено под действием афферентных импульсов, возникших в рецепторах слизистой рта, пищевода, а также в органах зрения, слуха, обоняния, вкуса, при акте еды. В соответствии с высказанным положением находятся и последние работы из лаборатории Гуреева о роли центральной нервной системы в развитии процессов истощения и восстановления слюнных желез. Основываясь на прежних данных акад. И. П. Павлова, Фольборта, Подкопаева и др., Гуреев совместно с Пислегиным и Шульманом произвел изучение деятельности слюнных желез в хроническом опыте на собаке и установил, что при длительном (2—3 часа) пищевом раздражении наблюдается явление истощения слюнных желез (обеднение органическими веществами слюны), которое проходит только через несколько дней (4—5). Натуральные условные рефлексы при этом исчезали. Эти явления видимого истощения желез могли быть быстро устранены применением нового раздражителя, качественно отличного от того раздражителя,

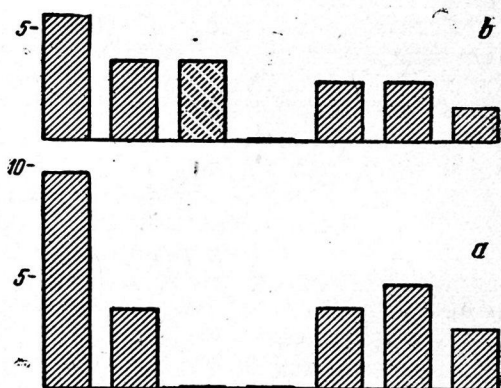


Рис. 4.

на который было вызвано видимое истощение железы. Это привело авторов к выводу, согласно которому явления истощения железы рассматриваются не как результат потери клетками слюнных желез органического вещества, а как результат влияния торможения высших отделов центральной нервной системы. Последнее положение было в определенной форме выставлено Фольбортом в его докладе на совещании в Академии наук СССР и ВИАМ, посвященном 2-й годовщине со дня смерти акад. И. П. Павлова.

В соответствии с приведенными данными находятся также и ранние исследования Болдырева, который установил на 4 гастрозофаготомированных собаках, что при «мнимом кормлении» в течение 6—15 минут отделение слюны к концу опыта не только не уменьшалось, но, как правило, увеличивалось.

РЕЗЮМЕ

Весь полученный материал в этом направлении дает возможность прийти к заключению, что при «мнимом кормлении» животного в рецепторах верхнего отдела пищеварительного тракта (слизистая рта, пищевода), а также в рецепторах органов зрения, обоняния, вкуса и слуха возникают нервные импульсы, которые, поступая по афферентным проводникам в высшие отделы центральной нервной системы, резко изменяют течение корковых процессов, в результате чего наблюдается торможение условнорефлекторной деятельности коры головного мозга.

2. ВЛИЯНИЕ МЕХАНИЧЕСКОГО РАЗДРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА НА ТЕЧЕНИЕ КОРКОВОГО ПРОЦЕССА

Опыты показали, что пребывание раздутого баллона в желудке тормозит условнорефлекторное отделение слюны, причем через некоторые интервалы времени (15, 30, 120, 150 минут) при непрерывном пребывании раздутого баллона в желудке положительные условные рефлексy были не только понижены, но на слабые условные раздражители (Св, К), применяемые после дифференцировки, даже полностью отсутствовали. Кроме общего падения условнорефлекторного отделения слюны, можно было отметить, что слабые раздражители в ряде опытов (через 15, 45, 105 минут) вызывали эффект, или значительно больший, чем при применении сильного условного раздражителя (M_{120}), или величины условнорефлекторного слюноотделения на сильные и слабые раздражители были одинаковы. Таким образом, при такой форме эксперимента наблюдалось не только падение условнорефлекторного отделения слюны, но и появление парадоксальной и уравнивающей фаз в деятельности коры головного мозга.

Влияние механического раздражения слизистой желудка на течение корковых процессов неодинаково у различных животных и, по всей вероятности, зависит от типа животного. Так, при соблюдении аналогичных условий эксперимента на другой собаке (Нелли) пребывание раздутого резинового баллона в желудке вызывало более значительный эффект. Например, после 15-минутного пребывания баллона в желудке можно было отметить полное торможение условнорефлекторного отделения слюны. При этом весьма интересно отметить поведение животного. При изолированном действии условного раздражителя собака приходила в сильное возбуждение (визжала, лаяла, рвалась из лямок и т. п.) и отворачивалась в другую сторону от места, где был расположен условный раздражитель. Это своеобраз-

Таблица 3

В р е м я	Интервал в минутах	№ п/п	Условный раздражитель	Время изолированного действия в секундах	Латентный период в секундах	Величина условного рефлекса в каплях	Примечания
Опыт 19.III.1937 г. Альма. 12 час. 37 мин. в желудке раздут баллон. Опыт через 1 час 30 мин.							
14 час. 07 мин. . . .	—	648	M ₁₂₀	25	3	8	
14 » 11 »	4	826	Св	25	1	8	
14 » 16 »	5	243	M ₆₀	30	6	1	
14 » 25 »	11	827	Св	25	10	2	
14 » 29 »	4	191	К	25	5	7	
14 » 33 »	5	649	M ₁₂₀	25	5	5	
14 » 37 »	4	828	Св	25	4	4	

разное состояние создавало впечатление, что животное «хочет, но не может» принимать пищу. Такое возбуждение животного происходило после окончания изолированного действия условного раздражителя, и пищевое подкрепление собака ела охотно и даже с жадностью. Применение очередного условного раздражителя снова приводило собаку в вышеописанное состояние возбуждения. Итак, длительное пребывание раздутого баллона в желудке тормозит условно-рефлекторное отделение слюны. Следует подчеркнуть, что, несмотря на многочисленные опыты, поставленные в такой форме эксперимента, никогда не удавалось отметить увеличения условных рефлексов, за исключением 2 опытов (через 15 и 105 минут), когда применение положительных раздражителей после дифференцировки вызвало повышение условно-рефлекторного отделения слюны. Отсутствие повышения условных рефлексов при длительном пребывании раздутого баллона в желудке имеет огромное значение для анализа природы



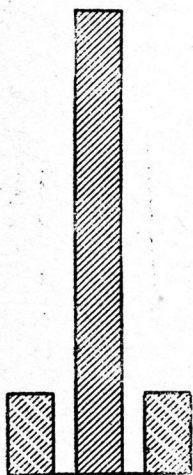
Рис. 5

«механической секреции» желудка, так как некоторыми физиологами и клиницистами было высказано предположение, что в возникновении желудочной секреции при механическом раздражении слизистой желудка принимают главное участие «психические» факторы (рис. 5).

Необходимо также заметить, что факт торможения условно-рефлекторного слюноотделения при механическом раздражении слизистой желудка находится в полном соответствии с данными павловской школы, неоднократно отмечавшей и экспериментально доказавшей тормозящее влияние на деятельность высших отделов центральной нервной системы со стороны желудка при пребывании в нем пищи. Этот факт не находится в противоречии и с теми экспериментальными данными, которыми было установлено рефлекторное возбуждение секреции слюнных желез при механическом раздражении слизистой желудка (Клод Бернар, Хисада, Епанешников, Гуреев и др.). Весь экспериментальный материал, накопленный по этому

вопросу, дает право признать двойное действие на центральную нервную систему импульсов, исходящих из рецепторов слизистой желудка при механическом раздражении их. С одной стороны, происходит возбуждение подкорковых центральных аппаратов, обуславливающих безусловное отделение слюны, с другой стороны, наблюдается торможение высших отделов центральной нервной системы — коры головного мозга, обуславливающих условно-рефлекторное отделение слюны. Мне кажется, что такое представление сочетается с фактом антагонистического взаимодействия центров условного и безусловного раздражителей (Асратян, Павлова).

В связи с этим небезынтересным будет привести наблюдения, проведенные мной в эксперименте на гастрозофаготомированном человеке. Изучая влияние механического раздражителя на нервно-железистый аппарат желудка, я неоднократно в опыте замечал, что после введения в желудок через фистулу резинового баллона и раздувания его начиналось отделение слюны. Поставленные специальные опыты показали, что действительно усиление слюноотделения тесно связано с пребыванием баллона в желудке. Наличие эзофаготомии позволяло вести учет всей слюны, выделяющейся в ротовую полость, и можно было констатировать при этом, что механическое раздражение слизистой желудка рефлекторно вызывало усиление слюноотделения в 4 и даже 7 раз по сравнению с отделением до начала раздражения или после удаления раздражителя. Конечно, при этих опытах были весьма тщательно устранены все причины, которые могли бы возбудить условно-рефлекторное слюноотделение у подопытного человека (рис. 6).



*

Рис. 6

Это наблюдение имеет огромное значение для понимания процессов регуляции пищеварительных желез у человека, а также дает возможность признать существование и у человека рефлекторной передачи возбуждения с рецепторов стенок желудка на нервно-железистый аппарат слюнных желез. Этот факт находится в полном соответствии с данными Гуреева, который у человека со свищем *gl. parotis* наблюдал в период пищеварения отделение слюны.

Итак, можно прийти к заключению, что при механическом раздражении желудка рефлекторно тормозится условное слюноотделение и возбуждается безусловное слюноотделение. Дальнейшие опыты показали, что торможение условно-рефлекторного отделения слюны связано именно с пребыванием раздутого баллона в желудке, так как после удаления раздражителя (баллона) условные рефлексы вскоре достигали нормальной величины.

Представляло известный интерес провести опыты не с длительным пребыванием раздутого баллона в желудке, а с кратковременным раздуванием баллона. Оказалось, что такое одномоментное раздувание баллона в желудке за несколько секунд до начала изолированного действия условного раздражителя и выдувание баллона после окончания изолированного применения раздражителя также вызывали падение условно-рефлекторного слюноотделения и растормаживание дифференцировки.

В отличие от приведенных выше данных, при которых, как правило, наблюдалось падение условно-рефлекторного отделения слюны,

Таблица 4

В р е м я	Интервал в ми- нутах	№ п/п	Условный раз- дражитель	Время изолиро- ванного действия в секундах	Латентный пе- риод в секундах	Величина услов- ного рефлекс в каплях	Примечания
11.III.1937 г. Альма. Опыт через 15 минут после 30-минутного пребывания раздутого баллона в желудке							
11 час. 58 мин. . . .	—	597	M ₁₂₀	25	2	18	Спокоен
12 » 02 »	4	746	Св	25	2	10	
12 » 08 »	6	217	M ₆₀	30	0	0	
12 » 19 »	11	747	Св	25	19	3	
12 » 23 »	4	155	K	25	10	7	
12 » 28 »	5	598	M ₁₂₀	25	5	11	
12 » 32 »	4	748	Св	25	9	4	

Таблица 5

В р е м я	Интервал в ми- нутах	№ п/п	Условный раз- дражитель	Время изолиро- ванного действия в секундах	Латентный пе- риод в секундах	Величина услов- ного рефлекс в каплях	Примечания
27.VI.1937 г. Нелли. Раздувание баллона в желудке перед изолированным действием условного раздражителя							
12 час. 20 мин. . . .	—	193	M ₁₂₀	25	7	3	Отрицательная двигательная реакция
12 » 24 »	4	254	Св	25	3	10	
12 » 30 »	6	132	M ₆₀	30	3	4	
12 » 41 »	11	256	Св	25	13	4	
12 » 45 »	4	103	K	25	10	4	
12 » 50 »	5	194	M ₁₂₀	25	3	6	
12 » 54 »	4	257	Св	25	3	2	

удалось при некоторой модификации эксперимента получить и повышение условных рефлексов (рис. 7).

В ряде опытов одномоментное раздувание (300, 600, 800 см³) и выдувание резинового баллона в желудке за несколько минут до начала опыта с условными рефлексами вызывали резкое повышение условно-рефлекторного отделения слюны. Так, при изолированном действии положительных условных раздражителей увеличение отделения слюны было на M₁₂₀ = 13%, Св = 40%, Св = 75%, K = 42%, M₁₂₀ = 25% и Св = 60%.

Таким образом, можно прийти к выводу, что при нанесении одномоментного раздражения на слизистую желудка можно усилить условные рефлексы. Этот факт имеет огромное значение для анализа некоторых физиологических явлений. Мне кажется, что лучшим объяснением этого наблюдения может служить следующая цитата из работ акад. И. П. Павлова: «Кому не известен в жизни факт, для

которого существует выражение «заморить червячка». В известное время вы испытываете приступ сильного аппетита; стоит съесть небольшой кусочек, и аппетит сначала на несколько минут обостряется, а через 5—10 минут совершенно затихает». Следовательно, меха-

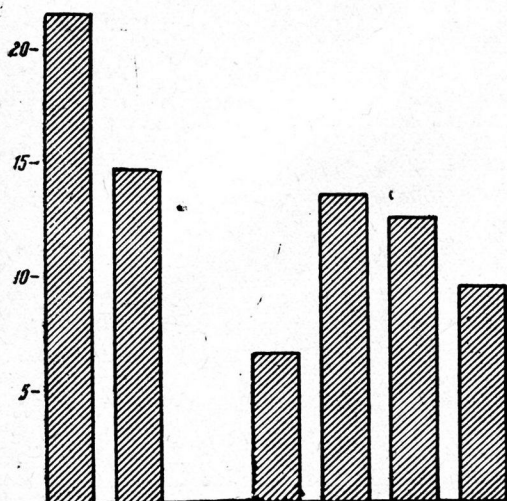


Рис. 7

ствия между периферией—рецепторами желудка—и центром—корой головного мозга.

Резюме

При действии механического раздражителя на слизистую оболочку желудка возникающие в рецепторах импульсы рефлекторно передаются по афферентным проводникам в высшие отделы центральной нервной системы, где резко изменяют течение корковых процессов, в результате чего наблюдается падение условных рефлексов.

3. КОМПЛЕКСНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ КОРКОВЫХ ПРОЦЕССОВ АФФЕРЕНТНЫХ ИМПУЛЬСОВ, ВОЗНИКАЮЩИХ В РЕЦЕПТОРАХ ПРИ «МНИМОМ КОРМЛЕНИИ» И МЕХАНИЧЕСКОМ РАЗДРАЖЕНИИ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА

Третья серия опытов была посвящена изучению деятельности высших отделов центральной нервной системы при одновременном применении «мнимого кормления» животного и механического раздражения слизистой желудка. Исследование условных рефлексов производилось через те же интервалы времени (15, 30, 45 и т. д. минут) после 15-минутного «мнимого кормления» при непрерывном пребывании раздутого баллона в желудке. Если при «мнимом кормлении» животного пища не попадала в желудок и, следовательно, инteroцептивное влияние на деятельность коры головного мозга со слизистой желудка было исключено, то в этой серии опытов постепенное раздувание желудка баллоном при «мнимой еде» полностью соответствовало нормальному физиологическому растяжению желудка при приеме пищи. Животное с жадностью съедало мясо, которое в желудок не попадало, но зато в желудке постепенно раздувался баллон. Такой постановкой опыта нацело выключались гуморальные влияния продуктов распада пищи, и кровь животного, несмотря на энергичную еду и наполнение желудка, оставалась «голодной».

Оказалось, что такое сочетание «мнимого кормления» с одновременным раздуванием в желудке баллона вызывало более резкое падение условно-рефлекторного отделения слюны по сравнению с изолированным применением только «мнимого кормления» или раздувания баллона в желудке (рис. 8).

Особенно резко было выражено торможение рефлексов у собаки Нелли, у которой при исследовании условных рефлексов даже через 3 часа после окончания «мнимого кормления», но при непрерывном пребывании раздутого баллона в желудке можно было получить в начале опыта только 2 капли на сильный положительный условный раздражитель (M_{120}) и 4 капли на слабый (Св) раздражитель, а в конце опыта совершенно отсутствовало условно-рефлекторное отделение слюны. У собаки Альмы при этих условиях эксперимента можно было наблюдать резкое торможение рефлексов в течение первых 2 часов; в дальнейшем величина условных рефлексов восстанавливалась, но сохранялась извращенная реакция слюноотделения на сильные и слабые условные раздражители (парадоксальная фаза). Дифференцировка часто растормаживалась. В этих опытах особенно ярко было выражено вышеописанное поведение животного: «хочет, но не может». Поставленные эксперименты показали, что хотя в каждом отдельном случае «прописать рецепт» изменения условных рефлексов не представляется



Рис. 8

возможным (подвижность процессов в коре головного мозга, изменение лабильности центральных аппаратов, химизм крови, особенность методики исследования), но в большинстве случаев при строгом соблюдении условий физиологического эксперимента результаты исследований через определенные интервалы времени были очень близки между собой. Все это дало ясное представление о том, что при «мнимом кормлении» животного и одновременном механическом раздражении желудка наступает своеобразное состояние в организме, которое можно было бы обозначить как «мнимое насыщение» животного. Это состояние характеризуется резким падением всех положительных условных рефлексов, растормаживанием дифференцировки и появлением парадоксальной и уравнительной фаз в деятельности коры головного мозга. При этом меняется и поведение животного: из спокойного, уравновешенного оно при изолированном действии условного раздражителя превращается в сильно возбужденное животное (визг, лай, стремление вырваться из лямок и т. п.).

Весь этот комплекс сложных проявлений функционального состояния высших отделов центральной нервной системы, повидимому, зависит от того, что возникающие импульсы в периферических нервных приборах — в рецепторах слизистой рта, пищевода, желудка, органов зрения, слуха, обоняния — направляются в кору головного мозга и стимулируют тормозные процессы. Следовательно, приходящие в кору импульсы изменяют лабильность мозговых центров и создают новые сложные взаимодействия между процессами возбуждения и торможения в центральной нервной системе, отражением чего является общее падение условно-рефлекторного слюноотделения и возникновение характерных фаз (парадоксальной, уравнительной).

Полученный материал невольно как-то концентрирует внимание на чрезвычайно интересном с теоретической и важным с практической сторон вопросе о пищевом центре. Как известно, акад. И. П. Павлов

Таблица 6

В р е м я	Интервал в ми- нутах	№ п/п	Условный раз- дражитель	Время изолиро- ванного действия в секундах	Латентный пе- риод в секундах	Величина услов- ного рефлекса в каплях	Примечание
29.VI.1937 г. Нелли. Опыт через 3 часа после «мнимого кормления» при непрерывном механическом раздражении слизистой желудка							
14 час. 24 мин. . . .	—	195	M ₁₂₀	25	9	2	Отрицательная двигательная ре- акция; скулит, пи- щевое подкрепле- ние вначале не брала
14 » 28 »	4	258	Св	25	15	4	
14 » 34 »	6	133	M ₆₀	30	0	0	
14 » 45 »	11	259	Св	25	0	0	
14 » 49 »	4	104	К	25	0	0	
14 » 54 »	5	196	M ₁₂₀	25	0	0	
14 » 58 »	4	260	Св	25	0	0	
9.IV.1937 г. Альма. Опыт через 45 минут после «мнимого кормления» при непрерывном механическом раздражении слизистой желудка							
11 час. 05 мин. . . .	—	692	M ₁₂₀	25	3	13	Шум на улице; ориентировочная реакция
11 » 09 »	4	885	Св	25	24	1	
11 » 15 »	6	262	M ₆₀	30	23	1	Дремлет
11 » 26 »	11	886	Св	25	5	3	
11 » 30 »	4	210	К	25	0	0	Скулит Подкрепление ест жадно
11 » 35 »	5	693	M ₁₂₀	25	12	3	
11 » 39 »	4	887	Св	25	0	0	

на основании экспериментальных данных создал учение о пищевом центре. Точное расположение этого центра неизвестно, но многочисленные опыты убеждают в том, что пищевой центр находится в различных этажах центральной нервной системы и что особенно большая группа клеток сосредоточена в коре головного мозга. Работа пищевого центра, по Павлову, построена наподобие деятельности дыхательного центра. Акад. И. П. Павлов писал: «Совершенно ясно, что первый толчок к деятельности этого пищевого центра, заставляющий животное двигаться, брать пищу, лить слюну и желудочный сок, исходит из химического состава крови. Следовательно, нервным раздражителем пищевого центра является химический состав крови голодающего животного; это внутреннее автоматическое возбуждение». Но, кроме этого, «в пищевом центре огромную роль играют чувствительные центrostремительные нервы, именно вкусовые нервы, воспринимающие нервы полости рта». Кому не известна поговорка: *L'appetit vient en mangeant*. Итак, в регуляции деятельности пищевого центра принимают участие и гуморальный, и рефлекторный механизмы, причем «главнейший возбудитель пищевого центра есть внутренний автоматический». В дальнейших работах многих авторов (Фольборг, Хаззи, Конради и Никитина, Гуреев и Пис-

легин и др.) было показано, что химический состав крови имеет действительно огромное значение для условнорефлекторной деятельности.

В свете вышеприведенного представления о существовании пищевого центра приобретают известный интерес опыты с «мнимым кормлением» и механическим раздражением желудка.

Как показали собственные наблюдения при такой форме физиологического эксперимента, в периферических воспринимающих нервных приборах возникают импульсы, которые рефлекторно передаются в высшие отделы центральной нервной системы и активируют тормозные процессы в пищевом центре, а при известных условиях могут, наоборот, усилить существующее возбуждение этого центра. Все это ставит в прямую зависимость деятельность пищевого центра от рефлекторных влияний со стороны пищеварительного аппарата, а также органов зрения, слуха, обоняния.

В связи с этим возникает весьма интересный вопрос о «сытости» как о физиологическом процессе. Проведенные опыты показали, что, несмотря на то, что химический состав крови оставался «голодным» и соответственно этому реакции животного, как это можно было видеть в многочисленных контрольных исследованиях условных рефлексов, сочетались со «страстным желанием еды», раздражение рецепторов желудка, рта, пищевода, органов зрения, слуха, обоняния резко изменяло деятельность пищевого центра, и вместо «голодного» состояния животного появлялось новое физиологическое состояние — состояние «сытости». Поэтому, мне кажется, что то представление, которое вкладывается в термины «голодный» или «сытый» состав крови, не является полным отражением физиологического понимания «сытости». Повидимому, под «сытостью» следует понимать сложное физиологическое состояние организма, когда, наравне с изменением химического состава крови, превращением его из «голодного» в «сытый», возникают импульсы в периферических нервных приборах пищеварительного аппарата при механическом раздражении их пищей, а также в рецепторах органов зрения, слуха, обоняния при акте еды, рефлекторно передающиеся в высшие отделы центральной нервной системы — в кору головного мозга — и вызывающие в пищевом центре возбуждение тормозных процессов, отражением чего является падение условно-рефлекторного отделения слюны (падение аппетита), извращение слюноотделительной реакции (парадоксальная уравнивательная фаза), появление отрицательной двигательной реакции животного и т. д. Демонстрацией этого могут служить многочисленные опыты, приведенные выше, с «мнимым кормлением» животного и механическим раздражением слизистой желудка.

Резюме

Одновременное применение «мнимого кормления» и длительного механического раздражения слизистой желудка показывает, что сочетание экстероцептивных (глаз, ухо, нос) и интероцептивных (желудок, пищевод, рот) раздражений резко тормозит условнорефлекторную деятельность центральной нервной системы.

4. ВЛИЯНИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ РАЗДРАЖИТЕЛЕЙ

Кроме изучения рефлекторных явлений со слизистых пищеварительного тракта, были поставлены опыты с исследованием гуморальных влияний на высшую нервную деятельность. С этой целью в желудок экспериментального животного через фистулу, исключая

экстероцептивные раздражения, вводилось 200 см³ мясного бульона различной концентрации. Оказалось, что при введении мясного бульона сильной концентрации (3—5 мясных кубиков, растворенных в 200 см³ воды) условно-рефлекторное отделение слюны тормозилось в течение нескольких часов; при введении мясного бульона слабой концентрации (1 мясной кубик на 200 см³ воды) величина нормального условно-рефлекторного отделения слюны в большинстве опытов или совершенно не уменьшалась, или значительно увеличивалась (рис. 9).

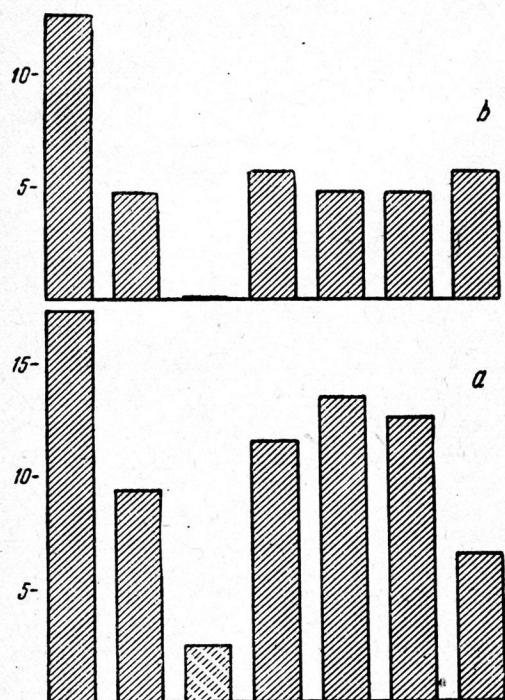


Рис. 9

но превышало условнорефлекторное отделение слюны на сильный условный раздражитель (M_{120}). Особенно большое увеличение условнорефлекторного слюноотделения наблюдалось после дифференцировки на применяемые положительные условные раздражители. Это превышение рефлексов было на Св до 175%, касалку—70—115%, M_{120} —20—60%, Св—20—160%; причем такое увеличение условных рефлексов можно было отметить в течение долгого времени после введения бульона (15, 60, 90, 120, 210 минут) (рис. 10).

Следовательно, мясной бульон, введенный через фистулу в желудок, вызывает изменение условно-рефлекторного отделения слюны в течение нескольких часов, причем в зависимости от концентрации бульона может наблюдаться падение или повышение условных рефлексов.

Конечно, наблюдаемый эффект следует объяснить не только рефлекторным влиянием с рецепторов слизистой желудка и кишечника, но и гуморальным влиянием пищевых веществ, изменивших химический состав крови животного.

Увеличение условных рефлексов при слабых концентрациях мясного бульона отмечалось при применении условного раздражителя (Св) до дифференцировки в интервалы 15, 30, 90, 120, 210 минут после введения бульона, причем степень увеличения колебалась от 20 до 60%. В большинстве опытов слюноотделение на слабый условный раздражитель (Св) значительно

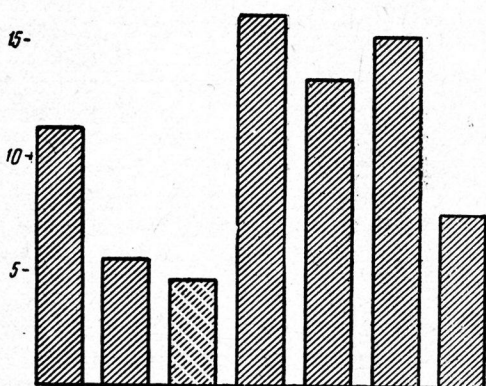


Рис. 10

По всей вероятности, гуморальному механизму в этом отношении принадлежала главная роль, поскольку эффект изменения условно-рефлекторной деятельности наблюдался в течение нескольких часов после введения мясного бульона.

Поэтому усиление и ослабление условных рефлексов, повидимому, также находится в полной зависимости от степени изменения «сытости» крови животного (табл. 7).

Таблица 7

В р е м я	Интервал в минутах	№ п/п	Условный раздражитель	Время изолированного действия в секундах	Латентный период в секундах	Величина условного рефлекса в каплях	Примечания
1.VI.1937 г. Альма. Опыт через 1 час 30 мин. после введения в желудок 200 см ³ мясного бульона слабой концентрации							
11 час. 33 мин. . . .	—	668	M ₁₂₀	25	2	12	
11 » 37 »	4	1 004	Св	25	2	16	
11 » 43 »	6	303	M ₁₂₀	30	0	0	
11 » 54 »	11	1 005	Св	25	23	2	
11 » 58 »	4	251	К	25	3	7	
12 » 03 »	5	669	M ₁₂₀	25	3	10	
12 » 07 »	4	1 006	Св	25	2	13	
16.VI. 1937 г. Альма. Опыт через 2 часа после введения в желудок 200 см ³ мясного бульона слабой концентрации							
14 час. 00 мин. . . .	—	690	M ₁₂₀	25	4	10	Скулит
14 » 04 »	4	1 036	Св	25	2	12	»
14 » 10 »	6	313	M ₆₀	30	0	0	»
14 » 21 »	11	1 037	Св	25	2	10	»
14 » 25 »	4	261	К	25	3	10	»
14 » 30 »	5	691	M ₁₂₀	25	3	10	»
14 » 34 »	4	1 038	Св	25	3	10	»

Резюме

Эксперименты показали, что в регуляции деятельности высших отделов центральной нервной системы — коры головного мозга — принимают участие не только многочисленные рефлекторные интероцептивные импульсы с различных внутренних органов, но и гуморальные факторы.

5. РЕФЛЕКТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ СО СЛИЗИСТОЙ ПРЯМОЙ КИШКИ НА ТЕЧЕНИЕ КОРКОВЫХ ПРОЦЕССОВ

Изучение интероцептивных отношений между нижними отделами пищеварительного тракта и высшими отделами центральной нервной системы заключалось в том, что на животном в хроническом опыте было прослежено влияние механического раздражения слизистой прямой кишки на условно-рефлекторное отделение слюны. С этой целью животному рег рестим вводился резиновый баллон, который

раздувался в прямой кишке. Опыты проводились при исключении экстероцептивных влияний, для чего животное за несколько дней до опыта приучалось к процедуре введения баллона *per rectum*, и только после угасания экстероцептивных влияний ставился опыт с раздуванием баллона в прямой кишке. При соблюдении этих предварительных

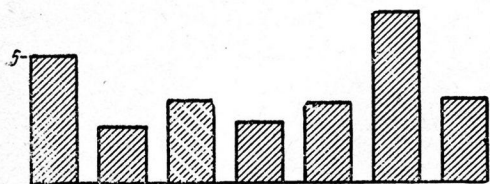


Рис. 11

условий поставленные эксперименты показали, что раздувание баллона в прямой кишке за несколько секунд до начала изолированного действия условного раздражителя вызывает резкое падение условных рефлексов животного (рис. 11).

В этих опытах можно было отметить определенную зависимость между объемом раздутого баллона и величиной условнорефлекторного отделения слюны. Так, при раздувании баллона (объем 300 см³) в прямой кишке за несколько секунд до начала изолированного действия условного раздражителя не всегда можно было наблюдать падение условных рефлексов. В ряде опытов при таком объеме баллона условно-рефлекторное отделение слюны было нормальным. Увеличение же объема баллона (500 см³) вызывало резкое падение условных рефлексов (рис. 12).

Раздувание баллона перед применением отрицательного условного раздражителя (M_{60}) всегда растормаживало дифференцировку, и в некоторых опытах это растормаживание было значительным.

Торможение условных рефлексов можно было получать по желанию в тех случаях, когда перед действием условного раздражителя производилось раздувание баллона в кишке. Так, раздувание баллона перед условным раздражителем в начале опыта резко тормозило условно-рефлекторное слюноотделение, а в конце опыта, когда раздувание баллона не производилось, условнорефлекторное отделение слюны было нормальным (рис. 12).

Аналогичное явление наблюдалось и в том случае, если в начале опыта введенный в прямую кишку баллон не подвергался раздуванию и условное отделение слюны было в норме, а к концу опыта производилось раздувание, что вызывало резкое падение условных рефлексов (рис. 13).

Также было безразличным для деятельности высших отделов центральной нервной системы и длительное пребывание раздутого баллона в прямой кишке. В этих случаях механическое раздражение интероцептивного поля прямой кишки вызывало «мнимую готовность»

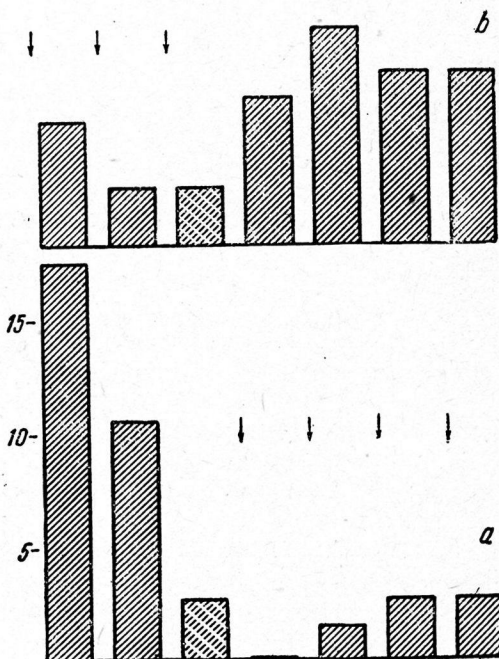


Рис. 12

к дефекации, тормозя слюноотделительную деятельность. В этих случаях через 15, 30 и более минут после пребывания раздутого баллона в кишке наблюдалось снижение условных рефлексов и появление парадоксальной и уравнительной фаз в деятельности коры головного мозга. При этих экспериментах имело значение предварительное опорожнение прямой кишки животного перед опытом; тогда для получения торможения условных рефлексов требовалось значительно большее раздувание баллона, чем в тех случаях, когда *gestum* не опорожнялся до опыта.

Следовательно, слизистая прямой кишки является также рецепторным полем, где при адекватном раздражении возникают импульсы, которые рефлекторно передаются в кору головного мозга и сопряженно тормозят условно-рефлекторное отделение слюны. Наличие такой интероцептивной связи прямой кишки с корой головного мозга лишний раз подчеркивает важность изучения проблемы интероцепции, а также говорит о том, что внутренние органы, находясь постоянно под влиянием центральной нервной системы, ее высших отделов, в свою очередь все время «информируют» кору головного мозга о своем функциональном состоянии, оказывая при этом сильное воздействие на течение процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе.

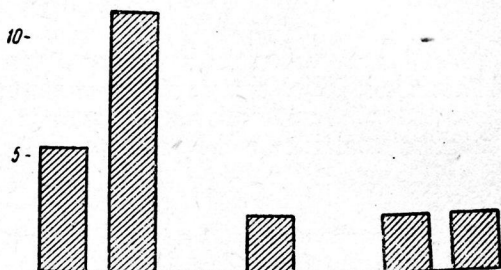


Рис. 13

Таблица 8

Время	Интервал в минутах	№ п/п	Условный раздражитель	Время изолированного действия в секундах	Латентный период в секундах	Величина условного рефлекса в каплях	Примечания
5.VI.1937 г. Альма. Баллон <i>per gestum</i> . Раздувание (300 см ³) за 30 секунд до начала изолированного действия условного раздражителя. Прямая кишка опорожнена до опыта							
10 час. 20 мин.	—	675	M ₁₂₀	25	2	17	
10 » 24 »	4	1 013	Св	25	3	11	
10 » 30 »	6	306	M ₆₀	30	20	1	
10 » 41 »	11	1 014	Св	25	15	5	
10 » 45 »	4	254	К	25	4	7	
10 » 50 »	5	676	M ₁₂₀	25	8	8	
10 » 54 »	4	1 015	Св	25	7	7	
7.VI.1937 г. Альма. Баллон <i>per gestum</i> . Прямая кишка не опорожнена до опыта. Раздувание (300 см ³) за 30 секунд до начала изолированного действия условного раздражителя							
11 час. 56 мин.	—	677	M ₁₂₀	25	11	2	Визг
12 » 00 »	4	1 016	Св	25	5	2	Беспокоен
12 » 06 »	6	307	М	30	10	3	»
12 » 17 »	11	1 017	Св	25	12	1	»
12 » 27 »	4	255	К	25	22	1	Дефекация
12 » 26 »	5	678	M ₁₂₀	25	7	3	Визг
12 » 30 »	4	1 018	Св	25	22	2	Дефекация

Резюме

Прямая кишка обладает собственной рецепцией, где при адекватном механическом раздражении возникают импульсы, рефлекторно передающиеся в высшие отделы центральной нервной системы и оказывающие сильное влияние на течение корковых процессов, в результате чего происходит резкое торможение условных рефлексов.

ВЫВОД

При деятельности пищеварительного аппарата в рецепторах его слизистых (рот, желудок, кишечник) возникают импульсы, которые рефлекторно передаются в высшие отделы центральной нервной системы и оказывают сильное влияние на течение корковых процессов.

ЛИТЕРАТУРА

Айрапетьянц, Сб. докл. VI Всесоюз. съезда физиологов, Тбилиси, 1937.— Айрапетьянц и Балакшина, Сб. докл. Всесоюз. съезда физиологов, Тбилиси, 1937.— Быков, Физиол. журн. СССР, XVII, 1149, 1934.— Болдырев, Харьк. мед. журн., 1907.— Гуреев, Сб. «Условные рефлексы» под ред. Фольборта, 1932.— Гуреев, Труды Крымск. гос. мед. инст., т. I, 1935.— Гуреев и Пислегин, Труды Крымск. гос. мед. инст., т. II, 1936.— Гуреев, Пислегин, Шульман, Сб. докл. VI Всесоюз. съезда физиол., Тбилиси, 1937.— Епанешников, Физиол. журн. СССР, XV, № 6, 1932.— Конради и Никитина, Русск. физиол. журн., XIII, 1930.— Клод Бернар, Лекции физиол. и патолог. нервн. си тем, 1867.— Курцин, Сб. докл. VI Всесоюз. съезда физиол., Тбилиси, 1937.— Павлов, Лекции о работе главных пищеварительных желез, 1924.— Павлов, Лекции о работе больших полушарий головного мозга, 1927.— Павлов, Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности животных, 1925.— Ролич, Сб. «Физиология пищеварения сельскохозяйственных животных», 1935.— Фольборт, Доклад на совещании в Акад. наук СССР и ВИАМ, 1938.— Фольборт, Труды общества русск. врачей, 1908.— Хазэи, дисс., СПб, 1908.— Hisada, Pflüg. Arch., 224, 1930.

THE INFLUENCE OF AFFERENT IMPULSES FROM THE DIGESTIVE TRACT UPON THE COURSE OF CORTICAL PROCESSES

I. Kurtzin

Dept. of General Physiology (Head—Prof. C. M. Bykov), Leningrad Branch of All-Union Institute of Experimental Medicine

In gastro-esophagotomized dogs with previously elaborated systems of positive and negative conditioned reflexes an analysis of the influence of afferent impulses originating from the mucosa of digestive organs (mouth, esophagus, stomach, intestines) upon the conditioned reflex activity of the higher levels of central nervous system was carried out. In the receptors of the upper sections of the digestive tract (oral mucosa, esophagus) as well as in the receptors of sight, hearing, smelling and taste, nervous impulses arise after 15 minutes' sham feeding which reach the higher levels of the central nervous system and markedly alter the course of cortical processes, resulting in an inhibition of the conditioned reflex activity of cerebral cortex (fig. 2, table 1).

A similar phenomenon is brought about by the isolated action of mechanical stimuli upon the mucous membranes of stomach (fig. 5, tables 3, 4, 5) or rectum (figs. 12, 13, 11, table 8). Simultaneous application of «sham feeding» and mechanical stimulation of the gastric mucosa results in a more marked inhibition of conditioned reflexes (fig. 8, table 6). It follows that conditioned reflex activity of the central nervous system is considerably depressed by the combination of exteroceptive

(eye, ear, nose) and interoceptive (mouth, stomach, rectum) stimuli. The experimental results suggest that «satiety» of the animal should be considered as a complex physiological condition of the organism. This involves changes of chemical composition of the blood, passing from the «starved» to the «replete» status, along with the important participation of afferent impulses originating in the receptors of the digestive tract and transmitted reflexes as to the cerebral cortex where they result in an inhibition of conditioned reflex activity of cerebral centres.

In some experiments the author succeeded in obtaining increases of conditioned reflex activity, by way of brief mechanical stimulation of the stomach directly before the beginning of the experiment (fig. 7) or by ingestion of dilute meat broth into the stomach (figs. 9, 10, table 7).

From the experimental data the author concludes that the mucous membranes of the digestive tract (mouth, stomach, rectum) are the site of receptor elements giving rise upon adequate stimulation to impulses transmitted reflexes as to the higher sections of the central nervous system and markedly affecting the course of cortical processes.

К АНАЛИЗУ ДЕЙСТВИЯ НЕРВНЫХ И ГУМОРАЛЬНЫХ СТИМУЛЯТОРОВ СЕРДЦА

А. В. Соловьев

Из отдела общей физиологии (зав.—проф. К. М. Быков) ВИЭМ, Ленинград

Поступила в редакцию 28.IV.1938 г.

1. ВВЕДЕНИЕ

Когда братья Weber (1) в 1845 г. открыли тормозное действие блуждающего нерва на сердце, а Bezold (2) и братья Цион (3) спустя 20 лет — ускоряющее действие симпатического нерва, перед физиологами во весь рост встала проблема изучения антагонизма сердечных нервов. Ближе всего к этой проблеме подошли Павлов и Гаскел.

Иван Петрович Павлов, работая над вопросом о центробежных нервах сердца (4), имел возможность убедиться в том, что нервы, идущие к сердцу, помимо своей обычной двигательной функции, несут в себе еще и другую, совершенно особую функцию, названную им впоследствии трофической, т. е. функцию, которая, не вызывая двигательных эффектов, в то же время влияет на ход всех жизненных процессов в рабочем органе.

Одновременно с Павловым такую же точку зрения высказывал и Гаскел, который считал, что блуждающий нерв является нервом, ускоряющим процессы восстановления (анаболизма), нерв же симпатический — ускоряющим процессы распада (катаболизма) (5).

В дальнейшем, после работ Павлова и Гаскела были сделаны неоднократные попытки ближе подойти к изучению проблемы антагонистических нервов.

Савич и Сперанская-Степанова в 1928 г. на основании своих исследований делают вывод, что раздражение симпатического нерва вызывает повышение возбудимости блуждающего (6).

Росин (лаборатория Штерн), критикуя в 1934 г. взгляды Ашера, Геринга, Шпигеля, рассматривающих взаимоотношения между сердечными нервами наподобие весов, делает заключение, что возбуждение симпатической системы затрудняет проявление деятельности парасимпатической и, наоборот, угнетение симпатической нервной системы способствует выявлению действия парасимпатической (7).

Kosenblueth в том же году (1934) указал, что блуждающий и симпатический нервы ни в какой связи не находятся (8).

Зубков (1935), критикуя гипотезу «качелей» Hans Meyer, согласно которой в исполнительном органе имеется особый «шлюзовый» механизм, не дающий одновременно действовать антагонистам, считает, так же как и Савич и Сперанская-Степанова, что симпатическое воздействие сдвигает чувствительность сердца в вагусную сторону (9).

Samman в 1935 г. произвел наблюдения над одновременным действием на сердце антагонистов и сделал вывод, что повторное раздражение сердечно ускоряющих нервов, так же как и маленькие дозы адреналина, повышает чувствительность сердца к вагусным импульсам (10).

Все перечисленные теории ни в какой мере не претендовали на какое-либо объяснение сущности явления антагонизма. И только открытие Loewi (11) в 1921 г. химических «медиаторов», посредством которых вегетативная нервная система осуществляет свое влияние,

дало возможность совершенно по-новому подойти к анализу нервных влияний. Если нервная система действует, то она действует прежде всего своим химизмом, ибо, по выражению проф. Быкова, «нацело стирается грань между регуляцией нервной и гуморальной, так как механизм последней как бы включен в осуществление первой» (12).

В то же время теория Loewi вносит ясность в механизм взаимодействия между нервной системой и функционирующим органом. Все общие положения о возможных влияниях вегетативной нервной системы на внутренние, интимные процессы, происходящие в рабочем органе, получают теперь определенную конкретную базу для своего существования.

В такой постановке вопроса и опыты Павлова приобретают особое значение. Суть их заключалась в следующем.

«Если раздражением ускоряющего нерва вызвать разлад между сокращениями предсердий и желудочков и затем перейти к раздражению усиливающего нерва, то разлады быстро прекращаются, если же сначала будет раздражаться усиливающий нерв, то последующее раздражение ускоряющего нерва уже не в состоянии вызвать разлада, желудочки, несмотря на значительное ускорение, будут продолжать биться в одном ритме с предсердиями» (13).

Дальнейшие опыты показали Павлову, что «усиливающий» нерв является также и «ускорителем» процесса сердечного сокращения, который протекает при этом гораздо быстрее: например, если до раздражения усиливающего нерва систола с диастолой составляют $\frac{2}{3}$ продолжительности сердечного удара, а пауза $\frac{1}{3}$, то при раздражении усиливающего нерва процесс сокращения длится только $\frac{1}{3}$, пауза же занимает $\frac{2}{3}$ всего времени (14).

Это дало Павлову право утверждать, что «действие трофических волокон на мышцу надо понимать как усиление ее постоянного жизненного химизма» (15).

Павлов здесь применил своеобразный, только ему принадлежащий метод изучения антагонистичности нервов. Он не просто включал одну систему и следил за действием второй системы при ее возбуждении. Он вызывал действие одной системы на фоне остаточного действия второй системы. Другими словами, Павлов получал суммационный эффект от раздражения усиливающего и ускоряющего нервов. Нам кажется, что именно эта особенность павловских опытов дала ему возможность сделать столь важные выводы.

В данной работе мы пытаемся проанализировать влияния нервных и гуморальных раздражителей на сердце, пользуясь таким же подходом.

II. МЕТОДИКА

Работа производилась на лягушках (*Rana temporaria*) в разное время года. Сердце приготавливалось по измененному методу Якоби. С сохраненными нервными связями сердце искусственно перфузировалось рингером. Подающих сосудов было два; они сообщались между собой так, что можно было один из них выключать и включать в систему, не изменяя общего давления. Трубка со столбом жидкости, показывающим давление, соединялась с мареевской капсулой для записи аортального давления.

Обычно проводилась запись сокращений предсердия и желудочка отдельными рычажками Энгельмана.

Таким образом, на ленте кимографа записывались время, давление в аорте, работа предсердий и работа желудочка.

Кроме того, был использован струнный гальванометр (малая модель фирмы Эдельмана) для записи токов действия сердца.

Штраубовский метод, которым пользуется большинство физиологов, изучающих действие различных химических агентов, страдает одним большим недостатком: он регистрирует работу желудочка, оставляя без внимания работу предсердий. Правда, это не имеет большого значения при работе с адреналином или симпатикоподобными веществами, которые одинаково действуют и на желудочек, и на предсердия, но при работе с вагоподобными веществами или с ацетилхолином это обстоятельство приобретает большое значение, так как эти вещества в малых дозах прежде всего влияют на предсердия, иногда совершенно не сказываясь на работе желудочка.

Метод отдельной регистрации сокращений предсердий и желудочка при помощи двух рычажков впервые применил Nuel в 1875 г. Он уже тогда мог убедиться, что при раздражении вагуса предсердия несколько иначе реагировали, чем желудочек. Он заметил, что первый эффект раздражения вагуса есть только ослабление систолы предсердий без всякого изменения со стороны желудочка (16).

В условиях нашей работы этот метод дал возможность уловить очень тонкие влияния на сердце вагоподобных веществ, образуемых в сердце при раздражении блуждающего нерва. Опыт показывает, что при многократном раздражении нерва предсердия начинают уменьшать свои размахи, в то время как размахи желудочка остаются в той же силе.

Аналогичная картина имеется и в том случае, если применить ацетилхолин в малых дозах. Примененный ацетилхолин в разведении 1:50 000 сказывается прежде всего на предсердиях в виде заметного ослабления их сокращений.

Симпатический нерв при раздражении выделяет вещества, которые постепенно увеличивают размахи и предсердия, и особенно желудочка.

III. ОСНОВНЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Если на атропинизированное сердце лягушки подействовать адреналином, то, вместо ожидаемого ускорения, сердце обнаруживает диссоциацию между работой предсердий и желудочка такого же типа, как это было у Павлова после раздражения ускоряющего нерва.

К сожалению, в этом опыте нельзя восстановить действия вагуса или заменить его ацетилхолином, так как атропин снимает как действие вагуса, так и действие ацетилхолина.

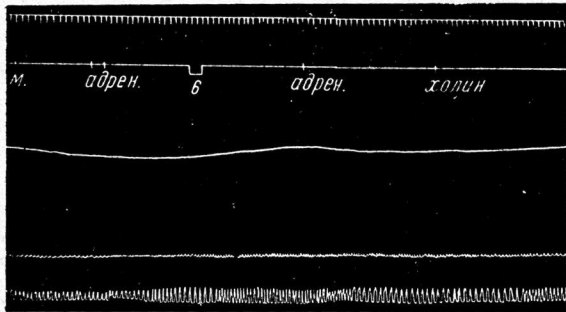


Рис. 1. Последовательное действие на морфинизированное сердце адреналина, раздражения вагуса, снова адреналина и ацетилхолина

В этом отношении более удобным оказался морфин, который в больших дозах является общим протоплазматическим ядом, но в малых дозах временно парализует вагусные окончания.

При действии на предварительно морфинизированное сердце адреналином последнее дает также диссоциацию между предсердием и желудочком. Рис. 1 наглядно об этом свидетельствует. Но если во время этого разлада начать раздражать вагус сильным током, то диссоциация прекращается и сердце начинает работать в ускоренном темпе.

Применение адреналина снова вызывает диссоциацию. Если вместо раздражения вагуса подействовать ацетилхолином, то диссоциация также прекращается. Таким образом, эта кривая показывает однотипность в действии раздражения блуждающего нерва и применения ацетилхолина.

При этом здесь следует обратить внимание на различное действие каждой порции адреналина. При действии первой порции, когда вагус еще не раздражался, желудочек хотя и «пытается» дать ускорение, но почти сразу выходит из ритма. При действии такой же по величине второй порции адреналина, после уже бывшего раздражения вагуса, мы видим, что «попытка» дать ускорение ритма делается более успешной; только после 9 сокращений в ускоренном темпе желудочек дает диссоциацию. Очевидно, что после раздражения вагуса в сердечной мышце остался «след» от этого раздражения в виде вагусной субстанции, которая и дала возможность желудочку работать в ускоренном темпе. Но как только эта субстанция была израсходована, сердце снова дало диссоциацию. Что это так, показывает продолжение опыта. Достаточно ввести недостающую субстанцию в виде ацетилхолина, как сердце снова включается в заданный ритм уже на длительное время.

Не напоминает ли это нам опыты Павлова, когда он без предварительного раздражения усиливающего нерва раздражением ускоряющего получал разлад; если же раздражению ускоряющего нерва

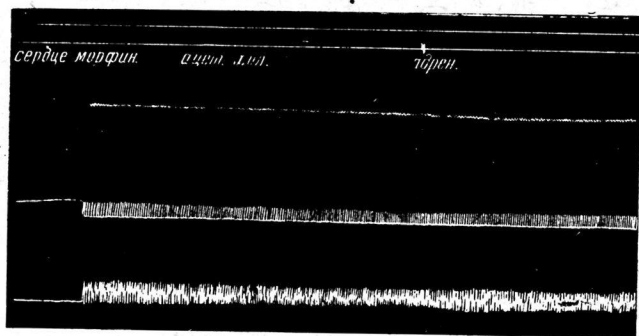


Рис. 2. Действие на морфинизированное сердце ацетилхолина и потом адреналина

предшествовало раздражение усиливающего, то такого разлада не наступало. Аналогия с опытами Павлова доходит до конца, если мы сделаем перестановку в последовательности действия адреналина и ацетилхолина.

При предварительной обработке морфинизированного сердца ацетилхолином адреналин никогда не вызывает диссоциации (рис. 2).

Как будет вести себя сердце при суммированном действии ацетилхолина и адреналина?

Предварительно разберем кривую на рис. 3, в начале которой записана работа нормально сокращающегося сердца.

Раздражая вагосимпатический нерв током разной силы, мы имеем обычный ответ или в виде уменьшения силы сокращения предсердия, или, при более сильном токе, его остановку. Выражаясь языком Fredericq (17), мы имеем в данном случае при все увеличивающейся силе раздражения выделение за пределы нервных окончаний все большего и большего количества вагусного вещества, хотя этого количества все же недостаточно для того, чтобы остановить желудочек.

Симпатический эффект имеется, но он слабо выражен.

Добавление в циркулирующую жидкость ацетилхолина меняет реакцию сердца на те же самые раздражения вагосимпатического нерва. Во-первых, в реакцию на вагус включается уже и желудочек.

Следовательно, мы могли бы сказать, что в первом случае действительно нехватало вагусного вещества типа ацетилхолина для того, чтобы повлиять на желудочки.

Во-вторых, улучшился и симпатический эффект желудочка, причем нарастала и кривая давления. Но это нарастание длится очень недолго. Симпатикоподобное вещество, очевидно, выделяется в слишком ограниченном количестве, чтобы дать длительный эффект. Попытка искусственно заменить его адреналином дает прекрасный результат. Сердце дает увеличение работы на очень длительное время, причем это увеличение работы не полностью копирует увеличение от воздействия одного адреналина, как об этом можно было бы подумать.

В то время как при воздействии одного адреналина сердце дает прежде всего учащение, потом усиление, причем кривая давления, повышающаяся вначале, довольно быстро спадает, в опыте с действием адреналина на фоне ацетилхолина мы видим, как давление медленно нарастает, очень долго держится повышенным, и это повышение происходит не столько за счет частоты, которая почти не изменяется, сколько за счет увеличения размахов.

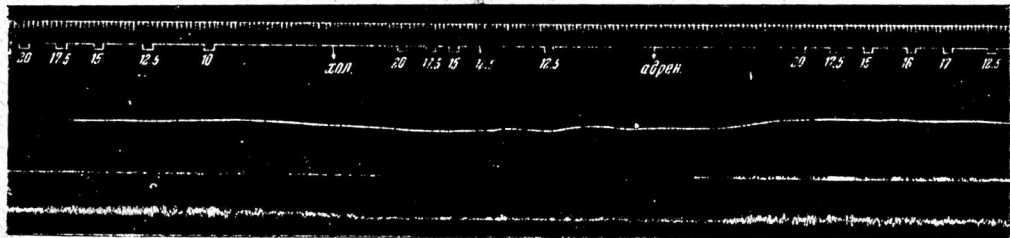


Рис. 3. Последовательное действие на нормально работающее сердце ацетилхолина и адреналина. Цифры показывают различную силу тока при раздражении вагосимпатического нерва

При взгляде на эту кривую напрашивается мысль, не происходит ли то же самое и в целом, нормально работающем организме. Уже давно известно, что сердце тренированного спортсмена, несмотря на большие к нему требования, не дает такого учащения, как сердце нетренированного.

Усиление работы здесь происходит не столько за счет частоты, сколько за счет увеличения объема. Сердце такого спортсмена находится под влиянием обоих нервов — и блуждающего, и симпатического, или же с точки зрения нашего опыта — под влиянием тех химических веществ, которые выделяются этими нервами, — типа ацетилхолина и адреналина. В нашем опыте, изменив химическую среду, мы создали условия «тенированного» сердца.

Рис. 4, где ацетилхолин и адреналин были применены сразу в смеси, показывает, как за счет увеличения размахов, главным образом желудочка, нарастает давление, которое держится повышенным долгое время.

Если применить большие дозы этих веществ, то эффект получается своеобразный (рис. 5).

Сердце сначала останавливается, а затем через некоторое время начинает работать и дает уже обычную суммарную картину. Явление в некотором роде напоминает нормальное раздражение вагосимпатического нерва, когда мы имеем сначала эффект от вагуса —

остановку, а потом сердце начинает усиленно работать. Факт, который всегда занимал физиологов.

Прежние объяснения этого явления различной скоростью утомления нервных приборов в настоящее время не выдерживают критики.

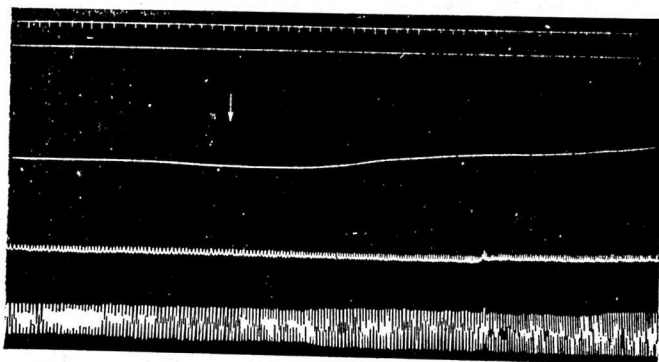


Рис. 4. Одновременное применение ацетилхолина и адреналина

В нашем опыте ни о каком «утомлении» нервов не приходится говорить, и все же сердце после остановки начинает работать и обнаруживает обычный суммарный эффект. В том случае, если применяется один ацетилхолин в таком же количестве, остановившееся сердце уже неспособно само начать работу.

Электрографические наблюдения над токами действия сердца показали своеобразную картину. Как адреналин, так и ацетилхолин оказывают влияние прежде всего на зубец Т электрокардиограммы.

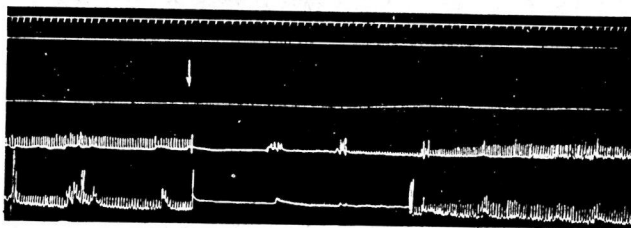


Рис. 5. Одновременное применение ацетилхолина и адреналина в больших дозах

В литературе нет ясности в толковании происхождения этого зубца. Hoffmann (18) считает зубец Т результатом сократительных явлений в мышце.

Einthoven (19), Lewis (20), Фогельсон (21) объясняют его прекращением возбуждения в желудочках.

Самойлов считает зубец Т отражением процессов обмена во время сокращения (22).

Ланг пишет, что в основе изменений зубца Т лежат различные биохимические или физико-химические, или биоэнергетические изменения миокарда (23).

Наши опыты показывают, что под влиянием адреналина зубец Т делается отрицательным.

Puddu на сердцах собак нашел аналогичное изменение в направлении зубца Т при раздражении симпатического нерва (24).

Ацетилхолин действует иначе: он уменьшает зубец Т с тенденцией сделать его положительным в тех случаях, когда в норме этот зубец является отрицательным.

Самойлов в некоторых случаях также наблюдал, что под влиянием вагусного вещества зубец Т из отрицательного превращается в положительный (25).

Наши опыты показали, что одновременное влияние и вагуса, и симпатического нерва или одновременное применение ацетилхолина и адреналина, не изменяя обычной формы зубца Т, делают его зубцом большего масштаба, увеличивая его размах.

Таким образом, и электрографические наблюдения подтверждают мысль о своеобразном суммировании влияния на сердце симпатической и парасимпатической системы.

IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Мы знаем только один случай совместного применения ацетилхолина и адреналина. Это было сделано Лихачевым и сотрудниками, которые наблюдали действие этих агентов на изолированном отрезке тонкой кишки. Одновременное действие этих двух веществ вызывало настолько характерные ритмические колебания тонуса кишечных мышц, что авторы высказывали предположение об аналогичном способе возникновения и нормальных колебаний тонуса в физиологических условиях в результате одновременного воздействия адекватных гормонов или же ацетилхолина и адреналина (26).

Идея об особенном характере сердечных антагонистов, не исключających, а как бы дополняющих друг друга, высказывается не впервые.

А. И. Смирнов говорит, что нервная система сердца оказывает не только антагонистические влияния, но проявляет и синергизм, так как действие одного нерва подготавливает фон для действия антагониста (27).

Граменицкий пишет, что оба эти нерва: вагус — сердечный тормоз — и симпатикус — сердечный мотор, — при нормальных условиях сердечной деятельности, будучи антагонистами и даже конкурентами, несут ослабленному сердцу могущие импульсы к дальнейшей работе (28).

Барышников считает, что в симпатическом эффекте играет существенную и необходимую роль и парасимпатическая система. Симпатический эффект есть результат взаимопроникающего действия симпатической и парасимпатической системы (29).

Проф. Смирнов, который чрезвычайно долго и тщательно изучал действие вагуса на сердце, совершенно прав, когда пишет, что укоренившийся взгляд на блуждающий нерв, связанный с негативным действием его на желудочки сердца при образовании и проведении возбуждения, является ошибочным и должен быть оставлен.

Нам кажется, что наши опыты в этой части совершенно подтверждают высказанную точку зрения.

Это подтверждается и сравнительной физиологией развития вагуса. По мере усложнения вида вагус делается более мощным, более всеобъемлющим.

Гаскел приводит некоторые данные по этому вопросу. Оказывается, что у более низших животных вагус влияет только на предсердия (30).

Росин дает таблицу, характеризующую тонус вагуса у различных животных. Оказывается, что тонус повышается по мере усложнения животного (31).

Лаврентьев нашел, что вагусные клетки как бы вырастают в пищеварительный тракт, причем чем далее от центрального ядра, тем их делается все меньше (32).

Но оказывается, что тонус вагуса имеет значение не только в разрезе филогенеза, но и в разрезе онтогенеза. По выражению проф. Быкова, все большее значение начинает приобретать так называемая «микроистория», т. е. изменчивость состояний организма по ходу его развития и существования (33).

С этой точки зрения приобретают значение наши опыты по действию на сердце жидкости, полученной путем перфузии из мышц лягушки при раздражении симпатического нерва.

V. ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЦЕ ЖИДКОСТИ, ПОЛУЧЕННОЙ ИЗ МЫШЦ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ СИМПАТИЧЕСКОГО НЕРВА

Опыты ставились с препаратом Левен-Тренделенбурга. Пропущенная через сосуды задних конечностей жидкость собиралась порциями: первая порция — при покойной мышце, вторая порция — при

раздражении симпатического нерва. В такой же последовательности обе жидкости пропускались через сердце.

Первая часть опытов была проведена в зимнее время.

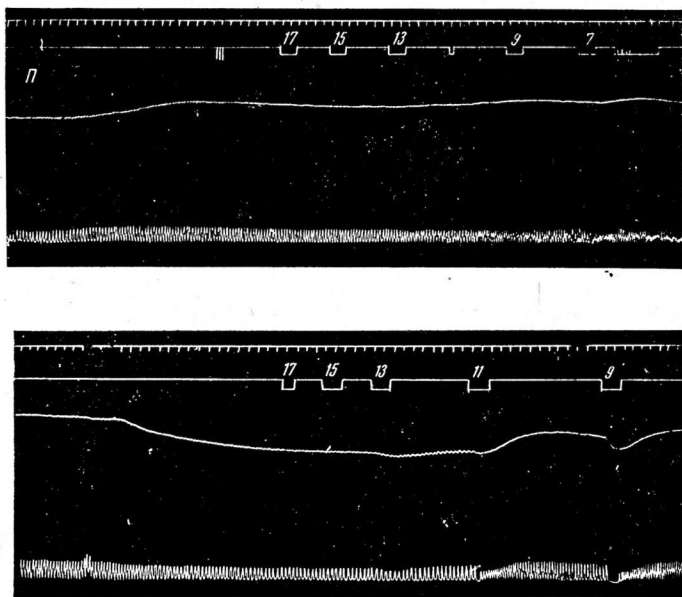


Рис. 6. Опыт 21.II.1936 г. Верхняя кривая — действие на сердце «покойной» жидкости, нижняя — действие «симпатической» жидкости

В связи с работами Loewi и Гинецинского думалось, что жидкость, собранная при раздражении симпатического нерва, даст тот же самый эффект на сердце, как и раздражение симпатического нерва.

Но опыты не оправдали этого ожидания.

Кривая на рис. 6 показывает, что если первая жидкость («жидкость покоя») еще иногда дает некоторое повышение давления, то вторая жидкость («симпатическая») дает обратный эффект, напоминающий нам действие раздражения вагуса или ацетилхолина.

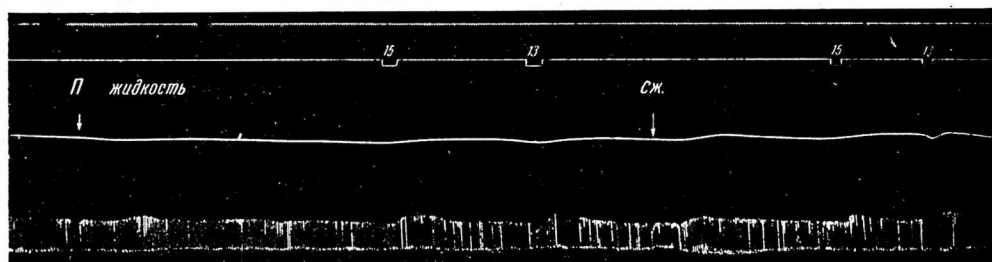


Рис. 7. Опыт 17.IV.1935 г. Действие «покойной» и «симпатической» жидкости на сердце

Сходство этого эффекта с действием вагуса или ацетилхолина заключается не только в том, что сердце ослабляет свою работу, снижая давление, но и в том, что сама кривая работы сердца приобретает «вагусный» характер, а именно: во-первых, уменьшение раз-

махов сердца идет главным образом за счет предсердий; во-вторых, реакция сердца на последующее раздражение вагуса меняется. Сердце на фоне «симпатической» жидкости быстрее и легче реагирует на вагус (ср. с рис. 3).

Аналогичные опыты, поставленные в весеннее и летнее время, показали иную картину. Рис. 7 дает типичную картину влияния такой жидкости. Жидкость «покоя» дала, так же как и зимой, некоторое повышение, «симпатическая» же жидкость дала определенный «симпатический» эффект.

Поведение сердца при раздражении вагуса уже не показывает тех особенностей, как в зимнее время; пороги остаются те же.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нужно сказать, что наши исследования шли не в том порядке, как это изложено в данной работе. Началась наша работа как раз с последнего раздела изучения влияния на сердце жидкости, полученной из мышц при раздражении симпатического нерва.

Первые наши опыты, сделанные зимой 1935 г., дали нам «парадоксальные» результаты. «Симпатическая» жидкость не давала «симпатического» эффекта. Всесторонние контрольные проверки методики показали, что дело не в этом. Вопрос стал разъясняться, когда опыты были продолжены весной и летом. Только в это время мы стали получать результаты, ожидаемые с самого начала. «Симпатическая» жидкость стала давать «симпатический» эффект.

Анализ кривых нам показал, что «поведение» сердца при действии зимней жидкости весьма напоминает «поведение» его при раздражении блуждающего нерва, действие же летней жидкости напоминает раздражение симпатического нерва. Это заставило нас сделать вывод о наличии весьма глубоких изменений в реакции организма в зависимости от сезонных колебаний у таких животных, как лягушка.

Наши выводы оказались аналогичными с выводами Кирзона (1934), который пытался ранней весной согреть лягушек на солнце и наблюдал, что вместе с оживлением дыхания, возрастанiem общей подвижности животных появлялись изменения пигментации кожи и другие явные признаки повышения деятельности автономной нервной системы.

Это дало повод Кирзону сделать предположение, что «не вегетативная ли система прежде всего вовлекается в этот процесс превращения, тогда как цереброспинальная ось меняет свою установку, быть может, лишь вторично...» (34).

Наши опыты уточняют это положение. В зависимости от сезонных влияний меняются отношения между симпатической и парасимпатической системой. Зимой снижается тонус симпатической системы и перевес берет парасимпатическая. Весь организм в это время находится под мощным ее влиянием. Мы могли бы здесь применить выражение Ухтомского, что «это покой, но покой нервнообеспеченный» (34).

Весной под действием новых внешних факторов начинает снова повышаться тонус симпатической системы, сказывающийся опять-таки на всем организме.

Таким образом, мы можем констатировать в данном случае определенную периодичность сезонных изменений в организме, адекватную сезонным изменениям в природе. Но эта периодичность изменений в организме определяется взаимными отношениями между основными компонентами вегетативной нервной системы, которые об-

ладают различной восприимчивостью к изменениям во внешней среде.

Уже эти опыты показывают нам особое значение, наряду с симпатической, также и парасимпатической нервной системы в деле наилучшего приспособления организма к изменениям окружающей среды.

Эти опыты в особенности вскрывают неправомерность деления вегетативной нервной системы на «положительную» и «отрицательную».

Здесь мы имеем явление того же порядка, как это было с солями калия и кальция. Безусловно, каждая из этих солей является ядом для сердечной мышцы, но в то же время сердечная мышца получает возможность сокращаться только при наличии обоих этих агентов.

Выключение парасимпатической системы является для сердца столь же опасным, как и выключение симпатической системы. При способности работы сердечной мышцы к текущим потребностям организма обуславливается наличием обеих систем.

Но это совместное действие есть прежде всего действие фазное, т. е. мы здесь имеем опять-таки повторение ритмики влияний обеих систем. Можно представить, что симпатическая система, ускоряя распад веществ, необходимых для вызывания сокращения, ускоряет, таким образом, сердечный ритм; но если параллельно этому под влиянием уже блуждающего нерва не будет ускорен в сердечной мышце процесс восстановительный, мы будем иметь разрыв между этими фазами, ведущий к расстройству работы сердца.

Действительно, работами Fredericq показано, что раздражение вагуса или действие на сердце ваготоподобного вещества укорачивает хронаксию сердечной мышцы (35), что может в известной степени свидетельствовать об укорочении каждого приступа возбуждения и об ускорении восстановительного процесса.

К тем материалам, которые мы приводили в работе для характеристики этого положения, мы должны добавить еще наблюдения проф. Смирнова, который искусственно вызывал аритмии при усилении влияния симпатической нервной системы. Инъекция адреналина во время хлороформного наркоза также повышала способность сердца давать мерцание желудочков.

Проф. Смирнов высказывает предположение, что при некоторых расстройствах интермедиарного обмена сдвиг в сторону увеличения адреналина в крови может на фоне возбуждения коры мозга являться причиной смертельной гетеротропной тахисистолы сердца.

По словам проф. Смирнова, «люди умирают не от того, что сердце потеряло способность работать, а от временного конфликта в функциональном состоянии сердечной деятельности — при этом сердце может быть совершенно здоровым и обладать потенциальной мощностью» (36).

Эксперименты на животных подтверждают это. Павлов, раздражая ускоряющий нерв, вызывал разлад между предсердием и желудочком; Смирнов, действуя адреналином на фоне хлороформного наркоза, вызывал мерцание желудочков; в наших опытах действие адреналина на фоне морфина также создавало диссоциацию. Во всех этих случаях сердечная мышца была совершенно здоровой.

Подобные же наблюдения описаны и на людях.

Д-р Буткевич в своей диссертации (37) приводит клинический материал по вопросу о действии адреналина при его внутривенном или подкожном введении.

Оказывается, имеется большое количество случаев, когда введение адреналина вызывало смерть. Смерть иногда наступала почти моментально. Мы вправе поставить вопрос — в данных случаях смерть наступала не от временного ли функционального конфликта между частями вегетативной нервной системы?

А если так, то намечаются пути к устранению этого конфликта.

Павлов восстанавливал в своих опытах нормальную работу сердца путем раздражения нервов, названных им «усиливающими»; Смирнов находил благоприятное действие в этом случае блуждающего нерва; мы в своих опытах устраняли диссоциацию между предсердием и желудочком ацетилхолином.

Нам кажется, что все эти влияния одного и того же порядка.

Повышение тонуса одной системы должно сопровождаться повышением тонуса другой. Только в этом случае сердце может справиться с предъявляемыми к нему повышенными требованиями.

Loewi, а после него целый ряд авторов (см. обзорную статью Конради и Михельсона (38)) показали конкретные пути влияний вегетативной нервной системы на биохимические процессы мышечного сокращения.

Наши попытки заменить воздействия нервной системы химическими агентами полностью подтвердили положение, что нервная система осуществляет свое влияние посредством химических медиаторов, образующихся при ее возбуждении.

Таким образом, перед нами возникает еще следующий вопрос: если в физиологических условиях одновременное применение ацетилхолина и адреналина вызывает длительно устойчивое функционирование сердца на более высоком рабочем уровне, то не можем ли мы применением ацетилхолина, заменяющего собой вагусную систему, восстанавливать равновесие, нарушенное или повышенным тонусом симпатической системы, или введением адреналина при функциональной недостаточности системы блуждающего нерва.

Материал нашей работы дает достаточное основание к постановке и этого вопроса.

VII. ВЫВОДЫ

Наши опыты дают нам возможность сделать следующие выводы.

1. Метод раздельной регистрации предсердий и желудочков является одним из лучших для исследования физиологического действия на сердечный аппарат «вагоподобных» и «симпатикоподобных» веществ, выделяемых в сердце при раздражении соответствующих нервов.

2. Действием адреналина на фоне выключения блуждающего нерва можно вызвать такой же разлад в работе сердца, какой наблюдал Павлов при раздражении «ускоряющего» нерва.

3. Этот разлад уничтожается как при раздражении вагуса, так и при введении ацетилхолина.

4. Совместное действие ацетилхолина и адреналина ведет к усилению работы сердца.

5. Электрографические наблюдения подтверждают, что ацетилхолин и адреналин, вероятнее всего, влияют на протекание биохимических процессов в самой сердечной мышце.

6. Жидкость, полученная путем перфузии скелетных мышц лягушки при раздражении симпатической системы, обнаруживает в своем действии на сердце характерные сезонные различия: жидкость зимних животных ведет себя как вагусная, а весенних и летних как симпатическая.

Эти различия могут найти свое объяснение в тех функциональных сдвигах, которые претерпевает вегетативная нервная система под влиянием сезонных изменений среды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weber E. H., Arch. Anat. Physiol. u. Wissensch. Med., S. 483, 1846.—2. Bezold V., Untersuchungen über die Innervation des Herzens, I—II, Leipzig, 1863.—3. Сyon M. u. E., Zbl. med. Wiss., 801, 1866.—4. Павлов И. П., Центробежные нервы сердца, дисс., СГБ, 1883.—5. Gaskell W. H., Journ. of Physiol., IV, 43, 1883.—6. Савич В. В. и Сперанская-Степанова, Рус. физиол. журн., XI, 9, 1928.—7. Росин Я. А., Сборник трудов Ин-та физиологии Наркомпроса, I, 9, 1934.—8. Rosenblueth A. a. Simeone F., Am. Journ. Physiol., 110, 42, 1934.—9. Зубков А. А., Физиол. журн. СССР, XVIII, 539, 1935.—10. Samman A., Journ. of Physiol., 83, 332, 1935.—11. Loewi O., Pflüg. Arch., 189, 239, 1921.—12. Быков К. М., Бюлл. ВИЭМ, 6—7, 23, 1935.—13. Павлов И. П., Ежегод. клинич. газета, 21, 1883.—14. Павлов И. П., там же, 12, 1884.—15. Павлов И. П., Сборн. научн. трудов в честь 50-летн. научн. врач. деятельности А. А. Нечаева, I, 1920.—16. Nuel, Pflüg. Arch., IX, 82, 1875.—17. Frédéricq H., Сборник, посв. проблемам биологии и медицины, стр. 256, 1935.—18. Hofmann F. B., Pflüg. Arch., 84, 130, 1901.—19. Einthoven W., Pflüg. Arch., 149, 65, 1912.—20. Lewis T., Arch. intern. Med., 30, 269, 1922.—21. Фогельсон Л. И., Основы клинической электрокардиографии, Москва, 1929.—22. Самойлов А. Ф., Pflüg. Arch., 147, 249, 1912.—23. Ланг Г. Ф., Вопросы кардиологии, ОГИЗ, 1936.—24. Puddu V., Pflüg. Arch., 238, 467, 1937.—25. Самойлов А. Ф., Pflüg. Arch., 217, 582, 1927.—26. Лихачев С. В. и сотр., Физиол. журн. СССР, XVII, 409, 1934.—27. Смирнов А. И., Тезисы XV Международного конгресса физиологов, 381, 1935.—28. Граменицкий М. И., Русск. физиол. журн., XIV, 204, 1931.—29. Барышников, Русск. физиол. журн., XIII, 476, 1930.—30. Gaskell W. H., The Involuntary Nervous System, London, 1926.—31. Росин Я. А., Труды Ин-та физиологии Наркомпроса, II, 388, 1936.—32. Lawrentjew B. I., Ztschr. mikrosk.-anat. Forsch., 13, 233, 1929.—33. Быков К. М., Устное сообщение.—34. Ухтомский А. А., Лекции студента ЛГУ в 1936 г.—35. Frédéricq H., Ztschr. Biol., 91, 572, 1931.—36. Смирнов А. И., Арх. биол. наук, XXXVII, 217, 1935.—37. Буткевич Ф. Г., Хирургия, 1927.—38. Конради Г. П. и Михельсон М. Я., Успехи соврем. биологии, XVIII, 209, 1929.

ANALYSIS OF THE EFFECTS OF NEURAL AND HUMORAL HEART STIMULATORS

A. V. Soloviev

Dept. of General Physiology (Head—Prof. C. M. Bykov), Leningrad Branch of All-Union Institute of Experimental Medicine

It was once shown by I. P. Pavlov that disharmony between the contractions of the auricles and ventricles can be brought about by stimulation of the so-called accelerator nerve, this dissociation being rapidly relieved upon stimulation of another nerve, called reinforcing nerve by Pavlov. When the reenforcing nerve is stimulated before the accelerator, stimulation of the later is not capable any more of disharmonizing cardiac activity. These experiments entitled Pavlov to suggest the existence of a special «trophic» influence of the vegetative nervous system on cardiac muscle, an influence that should be considered as the «reinforcement of its (the heart muscle's) constant vital chemical phenomena».

The discovery by O. Loewi of chemical «mediators» involved in the transmission of the influences of the nervous system sheds light upon the mechanism of interaction between the nervous system and the functioning organ. All general statements as to the possible effects of vegetative nervous system upon the intimate internal processes going on in the effector organ can now be considered on the basis of concrete phenomena.

This new aspect of the problem renders Pavlov's experiments the more important. In the present work an attempt is made to analyze the effects of the nervous system upon the heart from this view-point. The investigations were performed on hearts of *Rana temporaria*. Hearts with intact nervous connections were perfused with Ringer solution. Kymographic records were traced of aortal pressure, auricular contractions and ventricular contractions. The method of separate recording of the activity of auricles and ventricles renders possible the detection of very delicate effects upon the heart of the «vagomimetic» substances formed in the heart upon stimulation of the vagus nerve. Weakened intensity of auricular contractions is the first result of the action of these substances. Minute doses of acetylcholine act in a similar way. «Sympathetico-mimetic» substances, on the contrary, begin by increasing the amplitude of ventricular contractions.

If a heart with the vagal system previously inhibited by morphine is subjected to the action of adrenaline aurioventricular disharmony results of the same type as obtained by Pavlov by stimulation of the acceleration nerve. The dissociation is readily relieved by stimulation of the vagus as well as by acetylcholine (fig. 1).

If the morphinized heart is first treated with acetylcholine, no dissociation is called forth by adrenaline (fig. 2).

When acetylcholine and adrenaline are perfused through a normal heart one after the other (fig. 3) or simultaneously (fig. 4) a peculiar type of cardiac activity is obtained, similar to the work of the «trained» heart with low frequency and high amplitude of contractions.

Electrophysiological examination showed that the simultaneous application of acetylcholine and adrenaline results in an increase of the T pike, indicating augmented intensity of metabolic processes.

Observations on seasonal alterations on the frog's organism show that the liquid obtained by artificial perfusion of the hind extremities of winter frogs act in a «vagomimetic» way, *viz.* it yields a decrease in amplitude of cardiac contractions, and lowered aortal pressure (fig. 6), whereas the liquid obtained from spring or summer frogs exerts a «sympathetico-mimetic» action, increasing the amplitude of contraction and raising pressure.

The above data justify the conclusion that the adaptation of heart muscle to current requirements is normally secured by the presence of both systems: the sympathetic and the parasympathetic. Increase of the tonus of one system must be attended by increase of tonus of the other. Only if this be granted, the heart can meet increased requirements. The nervous system exerts its influence by means of chemical agents of the type of Loewi's mediators.

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА И РАБОТА ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

СООБЩЕНИЕ VIII. ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НА СЕКРЕЦИЮ ЖЕЛЧИ

М. Г. Шмулевич

Из кафедры нормальной физиологии (зав.—проф.
М. А. Усиевич) Горьковского медицинского
института

Поступила в редакцию 25.IV.1938 г.

И. П. Павловым (1) впервые было выставлено положение о том, что каждый орган имеет свое представительство в коре больших полушарий. В настоящее время одной из важнейших проблем физиологии является задача выяснения, при каких условиях и как кора подчиняет себе работу внутренних органов и как их деятельность в свою очередь влияет на высшие отделы центральной нервной системы.

Разрешением этой проблемы первый начал заниматься проф. К. М. Быков (2). Пользуясь методом условных рефлексов, проф. Быков совместно с Алексеевым-Беркман сделали попытку изучить процессы образования условных рефлексов на мочеотделение, причем ими была установлена возможность образования условного рефлекса на мочеотделение, так же как и возможность условного торможения. В дальнейшем Балакшина (3), сотрудница лаборатории проф. Быкова, применяя безусловное раздражение стенок одного из мочеточников, получила условно-рефлекторную анурию у животных. Условным раздражителем является шум индуктора. Целый ряд работ, вышедших из лаборатории акад. Л. А. Орбели [Л. Г. Лейбсон (4), З. Н. Кисель (5), А. Г. Гинецинский (6) и др.], с несомненностью подчеркнул значение болевого раздражения как одной из причин рефлекторной анурии. М. А. Усиевич совместно с В. И. Введенским и С. М. Рысс (7) производили наблюдения над связью между деятельностью высших отделов центральной нервной системы и работой желудка и поджелудочной железы. Авторы отмечают, что условно-рефлекторная работа резко сказывается на секреции желудка и поджелудочной железы в сторону ее снижения. Кроме того, ими доказано, что экспериментальный невроз оказывает повышающее действие на секрецию желудочных желез, а систематическое бромирование выравнивает нарушенную желудочную секрецию и возвращает ее к прежнему уровню. М. А. Усиевич (8) в результате наблюдения за желчевыделением при выработке дифференцированного торможения высказывает интересную мысль о наличии «дискинезии» в деятельности желчевыводящих путей — явление, которому придается в последнее время большое значение как возможному этиологическому моменту в заболеваниях желчного пузыря и протоков.

Исходя из взглядов о наличии связи между деятельностью высших отделов центральной нервной системы и работой внутренних органов, мы проводили экспериментальные исследования над секрецией желчи у животного при различных функциональных состояниях коры головного мозга в целях лучшего понимания причин нарушений желчно-печеночной функции, встречающихся в клинике внутренних болезней.

Исследования проводились в течение 2 лет (1936 и 1937 гг.). Подопытным животным являлась собака с кличкой Малышка, 15 кг весом, средних размеров, очень живая на свободе, ласковая. 8.I.1936 г. проф. М. А. Усиевичем была произведена операция фистулы желчного пузыря по методу Шванна, в феврале наложена желудочная фистула и перевязан общий желчный проток, а в мае

1936 г. выведен проток околушней железы. Операцию по наложению фистулы желчного пузыря, перевязку общего желчного протока и выведение слюнного протока собака перенесла легко. Наблюдалась лишь некоторая потеря в весе, что считается нормальным. Через 2 месяца после операции было приступлено к экспериментам для выявления общего фона секреции желчи. Перед опытами натощак, когда животное находилось в станке, ему давалась пища, состоящая из молока, хлеба и воды — по 300 г каждого вещества, причем хлеб скормливался через каждые 5 минут по 30 г в течение 50 минут. Желчь собиралась из фистулы градуированным цилиндром на протяжении 4 часов (рис. 1).

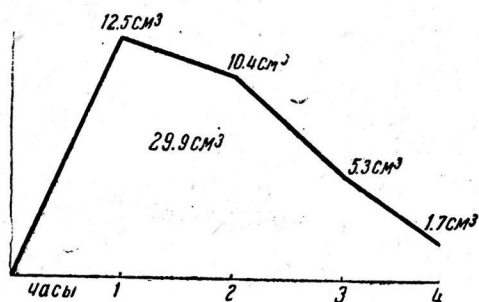


Рис. 1. Секреция желчи при выработке фона (24 опыта)

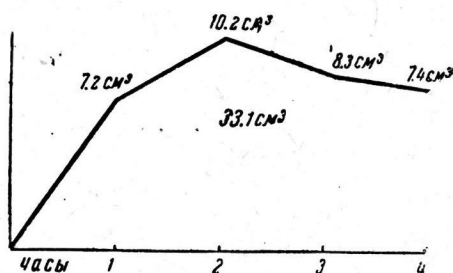


Рис. 2. Секреция желчи при выработке условных рефлексов (25 опытов)

По установлении общего фона секреции желчи в дальнейшем проводились опыты по выработке условных рефлексов с 5.X до 17.XII.1936 г. Положительным раздражителем служила непрерывная сирена с изолированным действием 5 секунд с последующим подкармливанием хлебом, с промежутками 5 минут, до 10 сочетаний за отдельный опыт. Выработка условных рефлексов отразилась и на характере кривой секреции, и на общем количестве секретируемой желчи, что видно из рис. 2.

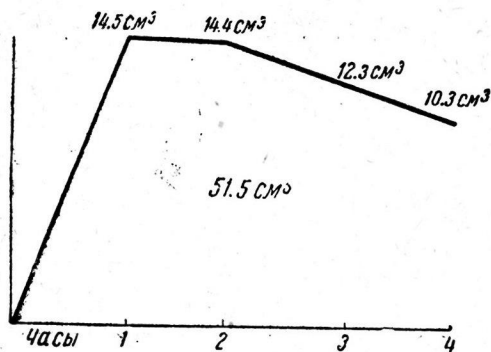


Рис. 3. Секреция желчи при выработке дифференцировки (21 опыт)

В следующих опытах мы ставили перед собой задачу выяснить, насколько могут изменить нормальный ход секреции желчи применение и последующая выработка дифференцировочного (тормозного) раздражителя. С момента введения дифференцировочного раздражителя (прерывистая сирена) был установлен стереотип, причем этот стереотип заключался в том, что дифференцировка применялась после 4 положительных раздражителей 2 раза в течение опыта. Опыт заканчивался 2 положительными раздражителями. Таким образом, всего в опыте было 12 раздражителей, из них 10 положительных и 2 тормозных. Наблюдения производились с 17.XII.1936 г. до 14.I.1937 г.

Приводим результаты секреции желчи при выработке дифференцировки в среднем из 21 опыта (рис. 3).

Как видно из приводимой кривой секреции желчи, максимум падает на 1-й час, а в последующем секреция желчи имеет тенденцию к снижению, но относительное количество до 4-го часа остается выше, чем при выработке фона и при выработке условных рефлек-

сов. Общее количество желчи в среднем за 4 часа поднялось до $51,5 \text{ см}^3$. Дифференцировка же с 12-го опыта стала прочно нулевой. Следовательно, такое увеличение секреции желчи, которое мы получили в процессе выработки дифференцировки, можно объяснить положительным воздействием хорошо концентрированного тормозного агента. Эта концентрация торможения, повидимому, может способствовать усилению работы внутренних органов, и такое суждение исходит из представлений о работе коры головного мозга, установленных И. П. Павловым. Аналогичные данные также получила проф. Л. С. Штерн (9), изучая роль метаболитов мозга. Она отмечает, что при угнетении центральной нервной системы оттекающая от мозга кровь вызывает увеличение гликогенообразования и одновременно увеличение выделения желчи.

В последующих опытах мы поставили себе задачу вызвать нарушения высшей нервной деятельности у собаки путем изменения стереотипных условий опыта. Этими вопросами занимались многие сотрудники в лаборатории И. П. Павлова. Д. И. Соловейчику впервые (10) удалось получить такое нарушение у старой собаки путем изменения стереотипного порядка следования раздражителей, М. К. Петровой (11)—путем чрезмерного усиления торможения или путем необычных по силе раздражителей; далее, этому же автору удалось получить резкие нарушения высшей нервной деятельности от чрезмерных доз брома и кофеина, от применения переделки качественного значения раздражителей у слабых кастратов; М. А. Усевич (12) видел длительное и не подававшееся воздействию нарушение нервной деятельности при изменении условий экспериментальной обстановки.

В наших опытах с 3.II.1937 г. стереотипная обстановка была изменена путем увеличения числа тормозных раздражителей с 2 до 5, так что положительные и тормозные раздражители применялись теперь, чередуясь через 5 минут друг за другом.

Первое изменение обычных условий опыта не нарушило отношений между положительными и отрицательными рефlekсами; подобные явления, как отмечает М. А. Усевич, встречались не раз в практике лаборатории И. П. Павлова, но на секреции желчи это нарушение стереотипа отразилось в весьма сильной степени (рис. 4).

В дальнейшем картина условной секреторной реакции резко изменилась, а именно: на большинство из положительных раздражителей собака отвечала или ничтожным эффектом, или, что было чаще, вовсе не давала секреции, хотя от еды порошка ни разу не отказывалась. Одновременно с этим у животного стало отмечаться своеобразное поведение: собака изгрызла почти всю вертикальную стойку станка, а у себя в клетке деревянную решетку, которая подстилалась под животное. Обычную еду перед опытом съедала неохотно, а иногда совершенно отказывалась от еды; на станок собаку

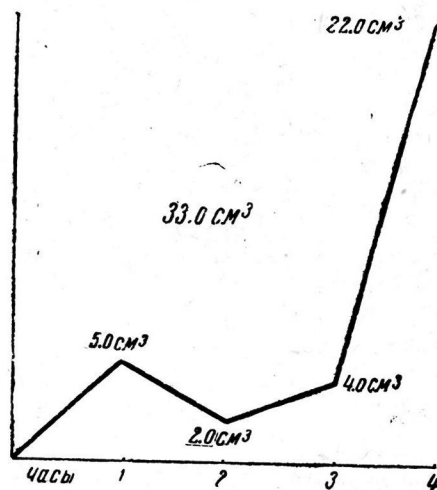


Рис. 4. Секреция желчи при первом нарушении стереотипа (опыт 3.II.1937 г.)

приходилось втаскивать силой. В отдельных опытах ни на один положительный раздражитель животное не давало слюны, хотя от пищи ни разу отказа не было. Общее количество капель слюны, полученное за каждый опыт, — см. первую половину рис. 5.

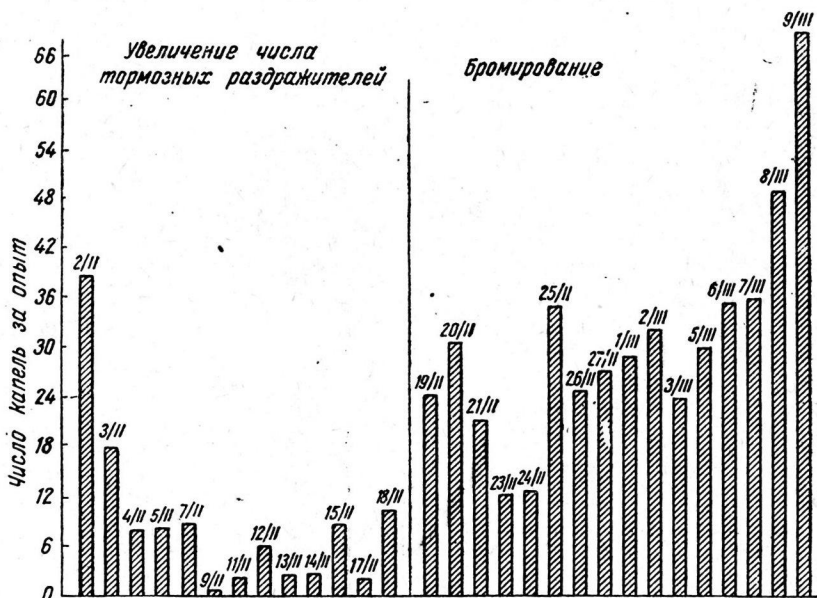


Рис. 5. Величина пищевой реакции

В результате этих опытов с изменением стереотипных условий обстановки получено функциональное нарушение высшей нервной деятельности у собаки, отразившееся на уровне секреции желчи (рис. 6).

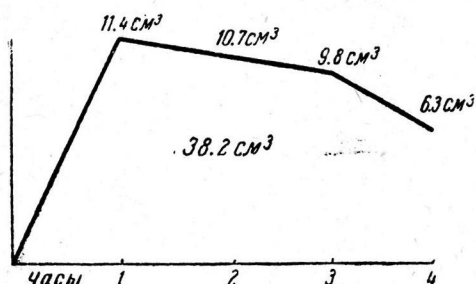


Рис. 6. Влияние нарушения стереотипа на секрецию желчи (12 опытов)

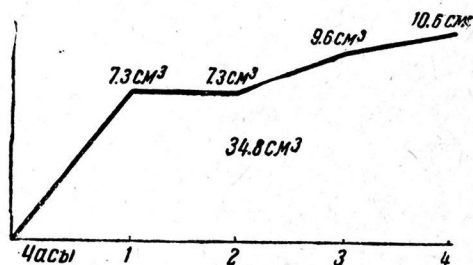


Рис. 7. Контрольные опыты (3 опыта)

Наблюдения проводились с 3.II до 19.II.1937 г. В общем характер кривой секреции желчи не изменился по сравнению с предыдущим периодом (ср. с рис. 3), но заметно снизилось общее количество желчи (на 25%).

В промежутках между применением условных раздражителей ставились контрольные опыты, давшие не только снижение количества желчи, но также извращение характера кривой секреции желчи (рис. 7).

Как понять причину такого резкого снижения секреции желчи в связи с изменением условий опыта? Единственно правильным может являться следующее объяснение: в результате применения большого числа тормозных раздражителей в опытах мы получили иррадиацию торможения в коре больших полушарий, и создались условия для угнетения печеночной функции.

Ввиду того что общее состояние животного не давало никаких оснований для предположений о возможном улучшении, напротив, с каждым новым опытом животное все сильнее переходило в угнетенное состояние, с 19.II приступлено было к бромированию (не изменяя в остальном условий эксперимента).

Бром был применен в связи с теми данными о действии брома на высшую нервную деятельность, какие за последние 15 лет были получены в лабораториях И. П. Павлова; так, М. К. Петрова (13) приходит к выводу, что бром действует, не понижая возбудимости головного мозга, а даже повышая ее, и вместе с тем восстанавливая

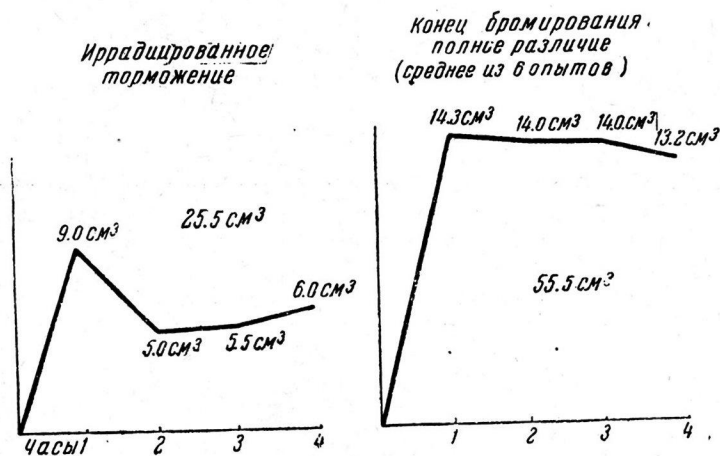


Рис. 8. Влияние бромирования на секрецию желчи

и усиливая тормозный процесс, т. е. регулирует нервную деятельность, что прежний взгляд относительно механизма действия брома на мозговую кору больших полушарий в смысле понижения ее возбудимости неправилен по существу ввиду первичного отношения брома к тормозному процессу, а не к возбудительному.

М. А. Усиевич (14), изучая деятельность коры больших полушарий и работу почек, проверил при этих исследованиях влияние бромистого натрия. Подопытным животным являлась собака с кличкой Юнона. У этой собаки было получено от усиления бромирования иррадированное торможение, которое в свою очередь действовало крайне угнетающим образом на работу почки, и наблюдалось благоприятное действие при оптимальной дозе брома. В наших опытах бромистый натрий в дозе 0,5 г вводился через желудочную фистулу, имевшуюся у собаки, ровно за 1 час до начала опыта.

Уже при первом применении бромистого натрия общее количество слюны за весь опыт возросло до 24 капель за 20 секунд изолированного действия положительных раздражителей. В дальнейшем количество секрета, правда, со значительными колебаниями, неуклонно возрастало, ни разу не падая ниже самого высокого уровня рефлексов, бывших до бромирования, пока, наконец, не достигло

цифр, превосходивших даже тот уровень, какой имел место до начала опыта (см. вторую половину рис. 5).

Условные рефлексы полностью восстановились с 7-го опыта. Введение же брома производилось ежедневно в течение 21 дня; затем бромирование было оставлено, однако никакого ухудшения в реакции животного на применяемые раздражители более не наступало, вследствие чего можно прийти к заключению о полном восстановлении нарушенной функции, т. е. об излечении бромом болезненного состояния животного.

Бромистый натрий, восстанавливая нормальную деятельность коры головного мозга, одновременно оказывает, повидимому, свое положительное действие на секрецию желчи в смысле ее увеличения (рис. 8).

Это положительное действие бромистого натрия происходит, повидимому, в связи с переходом тормозных процессов в коре больших полушарий из состояния иррадиации в концентрированное состояние, что ведет в силу закона положительной индукции к общему повышению тонуса мозговой коры и, очевидно, создает в организме животного наиболее благоприятные условия для высокого уровня деятельности различных внутренних систем.

ВЫВОДЫ

1. Всякое нарушение в обычной деятельности больших полушарий животного неизбежно влечет за собой изменения в характере и количестве сецернируемой желчи.

2. Индуктивные отношения, искусственно создаваемые путем применения условных раздражителей (положительных и тормозных), всякий раз имеют свое отражение на секреторной деятельности печени.

3. Резкое нарушение функции коры головного мозга можно вызвать внезапным увеличением числа тормозных раздражителей у возбудимого типа животного.

4. Иррадированное торможение, искусственно вызванное в коре больших полушарий, глубоко изменяет в сторону снижения секрецию желчи.

5. Не поддающееся самопроизвольно улучшению нарушение высшей нервной деятельности может в некоторых случаях легко и прочно излечиваться бромистым натрием.

6. Применение брома, возвращая условнорефлекторную деятельность к норме, также способствует увеличению секреции желчи, повидимому, вследствие концентрирования тормозных процессов в коре больших полушарий мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Павлов И. П., Лекции о работе больших полушарий головного мозга, 1937.
2. Быков К. М. и Алексеев-Беркман, Труды II Всесоюзного съезда физиологов, 1927.—3. Балакшина, Физиол. журн., 1935.—4. Лейбсон Л. Г., Физиол. журн., VII, 1925.—5. Кисель З. М., Физиол. журн., VII, 1925.—6. Гиневинский А. Г. и Лейбсон Л. Г., Физиол. журн., XII, 1929.—7. Введенский В. И., Рысс С. М. и Усиевич М. А., Физиол. журн. СССР, XIX, в. 6, 1935.—8. Штерн Л. С., Бюлл. экспер. биол. и мед., II, в. 6, 1936.—9. Соловейчик Д. И., Труды Физиол. лаборатории акад. И. П. Павлова, IV, в. I и II, 1932.—10. Петрова М. К., Арх. биол. наук, XXV, 1925.—11. Петрова М. К., Новейшие данные о механизме действия солей брома на высшую нервную систему, Изд. Всесоюз. инст. экспер. мед., 1935.—12. Усиевич М. А., Физиол. журн. СССР, XX, в. 6, 1936.—13. Усиевич М. А., Физиол. журн. СССР, 21, в. 1, 1936.—14. Усиевич М. А., Физиол. журн. СССР XVII, в. 6, 1934.

THE ACTIVITY OF CEREBRAL CORTEX IN RELATION TO THE
FUNCTIONING OF VISCERAL ORGANSVIII. THE EFFECT OF FUNCTIONAL DISTURBANCE OF HIGHER NERVOUS ACTI-
VITY ON BILE SECRETION*M. G. Shmulevich*

The Laboratory of Normal Physiology (Head — Prof.
M. A. Ussievich) of the Medical Institute, Gorky

Experimental studies on bil secretion in animals under different conditions of functioning of the cerebral cortex were carried out by the author with the use of the conditioned reflex technique.

It is found that alterations of the activity of the cerebral hemispheres result in qualitative and quantitative changes of bile secretion. The application of (positive and inhibitory) conditioned stimuli affects the secretory activity of the liver. A disturbance of the functioning of cerebral cortex can be brought about in animals of the excitable type by a sudden increase of the amount of inhibitory stimuli. The irradiation of inhibition in the cerebral cortex causes a marked decrease in bile secretion. In some instances the disturbance of higher nervous activity can be easily and steadily relieved by sodium bromide. Sodium bromide also exerts a favourable effect on bile secretion, probably, through concentration of inhibitory processes in the cerebral cortex.

ВЛИЯНИЕ АДРЕНАЛИНА И ТИРЕОИДИНА НА ВОЗБУДИМОСТЬ МОЗГОВОЙ КОРЫ

Н. И. Бондарев

Из психиатрической клиники ВМА РККА им. С. М.
Кирова (нач.—засл. деят. науки проф. В. Ю.
Осипов)

Поступила в редакцию 28.IV.1938 г.

Вопрос о влиянии адреналина и тиреоидина на двигательную область коры головного мозга до настоящего времени исследован еще недостаточно.

К одному из первых экспериментальных исследований в этой области относится работа В. П. Протопопова, который при внутривенных инъекциях адреналина наблюдал анемию мозга, сопровождающуюся повышением возбудимости, но изредка наблюдалось и понижение возбудимости.

Касаясь вопроса о действии адреналина на психическую деятельность человека, Пенде пишет, что «по Мараньону, адреналин усиливает эмоциональность и у предрасположенных индивидуумов выявляет при инъекции комплекс объективных и субъективных симптомов страха и тоски». То же самое наблюдали Тимофеев и Гурари при введении подкожно адреналина депрессивным больным. По данным В. Николаева, адреналин угнетает головной и спинной мозг.

Ферстер считает, что адреналин повышает мозговую возбудимость.

К наиболее полным и обстоятельным исследованиям по данному вопросу следует отнести экспериментальные работы С. П. Рончевского, который в острых опытах на собаках определял возбудимость психомоторных центров при внутривенных инъекциях адреналина. Он нашел, что адреналин в дозах 0,000,000,5 на 1 кг веса вызывает понижение возбудимости корковых моторных центров, а при введении малых доз действие адреналина в смысле понижения возбудимости непостоянно.

Желая уточнить влияние адреналина на двигательную область коры головного мозга и выяснить условия различного его действия на совершенно здоровом, бодром животном вне острого опыта и влияния наркотических веществ, мы поставили следующие эксперименты на собаках.

Под морфинным и общим эфирно-хлороформным наркозом производилась трепанация черепа в области gyri cruciati. Твердая мозговая оболочка не вскрывалась. На кожные покровы накладывался один шов, и рана закрывалась марлей, прикрепленной к коже коллодием. Опыт был произведен на 10 молодых собаках среднего веса. Через 1—2 дня, когда собака полностью оправлялась от наркоза, хорошо ела и ласкалась, биполярный платиновый игольчатый электрод вводился через твердую мозговую оболочку в кору мозга. Игольчатый электрод погружался в двигательную зону коры, и при ее раздражении получалось сокращение разгибательной мускулатуры передней лапы. Питание электродов происходило от аккумулятора через санный аппарат Дюбуа-Реймона. Замыкание тока производилось ключом. В качестве препарата вводился раствор адреналина в различных дозах, свежего приготовления и одной серии во всех опытах. В одних опытах раствор адреналина вводился в бедренную вену, а в других — под мозговую оболочку через трепанационное отверстие вблизи двигательной зоны.

Прежде чем начать эксперимент, всякий раз устанавливали порог раздражения и затем, не вынимая электродов из коры мозга, вводили раствор адреналина.

О силе тока и степени возбудимости коры судили по сокращению разгибательной мускулатуры передней лапы. Раздражение всегда давалось в одно и то же время — на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 12-й, 15-й, 18-й, 20-й, 25-й минуте и далее через каждые 5 минут. Чтобы избежать ветвления тока и раздражения твердой мозговой оболочки, игольчатые электроды покрывали шарлахом. Для определения влияния общего наркоза на возбудимость мозговой коры были поставлены опыты с введением адреналина внутривенно и субдурально тотчас после операции. Несмотря на то что доза адреналина была значительная, и в том, и в другом случае мозговая возбудимость понизилась только на 0,5 см шкалы санного аппарата. По мере того как собака просыпалась, возбудимость нарастала и поднималась на 3 см.

Как правило, внутривенное и субдуральное введение раствора адреналина вызывало понижение возбудимости мозговой коры. В первом случае понижение возбудимости наступало через 1—2 минуты, а во втором — тотчас же после введения и исчезало на 18—20-й минуте. При внутривенном введении адреналина понижение возбудимости достигало 2 см шкалы санного аппарата, а при субдуральном введении адреналина снижение возбудимости достигало иногда 3 см. Если при наибольшем снижении возбудимости в связи с внутривенным введением раствора адреналина ввести субдурально 0,2—0,3 раствора адреналина (1:1 000), то можно получить снижение возбудимости еще на 1 см шкалы. Степень понижения мозговой возбудимости прямо пропорциональна концентрации раствора адреналина. При весьма малых дозах, когда концентрация адреналина в крови животного была равна 1:1 000 000 000, снижения возбудимости коры не получалось, но из 2 случаев в 1 наблюдалось кратковременное небольшое повышение возбудимости.

Таким образом, то повышение возбудимости, которое некоторые авторы наблюдали при очень малых дозах, этим методом не может быть точно определено, так как он не является достаточно чувствительным.

Интересно еще отметить поведение собаки. Обычно она при инъекциях адреналина волнуется, дрожит, но при наибольшем снижении мозговой возбудимости лежит спокойно, чуть вздрагивает, а иногда дремлет, закрывает глаза.

Таким образом, из изложенных экспериментальных данных можно сделать следующие выводы:

- 1) внутривенные инъекции адреналина в дозах до 0,000,000,3 на 1 кг веса вызывают понижение возбудимости двигательных центров коры головного мозга;
- 2) меньшие дозы адреналина могут незначительно повышать электрическую возбудимость мозговой коры;
- 3) субдуральные инъекции адреналина дают более сильное снижение мозговой возбудимости.

Опыты с тиреоидином

Литературные данные говорят, что реакция организма на введенный тиреоидин находится в зависимости от индивидуальных свойств данного человека или животного, от введенной дозы, которая может дать в различных случаях совершенно противоположные резуль-

таты, от возраста и от вида животного, из железы которого добывается гормон. Все эти обстоятельства пришлось учесть при постановке опытов, и поэтому препарат был всегда из одной и той же серии, животные брались молодые, одного и того же пола и учитывалась порода собак. Методика эксперимента была та же, что и в опытах с адреналином. Собаке весом 15—16 кг вводился внутривенно тиреоидин в количестве 1 см³, а субдурально — 0,5 см³, собакам с меньшим весом доза соответственно уменьшалась.

Поведение собаки во время опыта, как правило, резко изменялось. Уже через 3 минуты после инъекции собака начинала волноваться и не успокаивалась до конца опыта. В одном случае опыт пришлось прервать вследствие длительного сильного возбуждения собаки.

При введении тиреоидина субдурально обычно на 3-й минуте начинает снижаться возбудимость двигательной области мозговой коры и около 15-й минуты доходит до наибольшего понижения, равного 1—2,5 см шкалы санного аппарата. После этого возбудимость медленно начинает нарастать и в течение 1 часа доходит до первоначального уровня. Совершенно иная картина наблюдается при внутривенном введении тиреоидина. Здесь наблюдается повышение возбудимости коры головного мозга на 0,5—1 см шкалы. Повышение возбудимости начинается на 12—20—25-й минуте и держится около 1 часа. В половине случаев повышению мозговой возбудимости предшествовало понижение возбудимости до 0,5—1,5 см шкалы санного аппарата.

В одном случае во время фазы возбуждения при сильном волнении собаке внутривенно было введено 0,2 раствора адреналина. Собака быстро успокоилась, мозговая возбудимость снизилась на 0,5 см шкалы, а через 7 минут, когда влияние адреналина окончилось, снова достигла прежнего уровня и еще через 5 минут поднялась на 0,5 шкалы, а собака опять начала волноваться.

На основании изложенных экспериментальных данных можно сделать следующие выводы:

1) тиреоидин при непосредственном воздействии на мозг влияет на него угнетающе, понижая возбудимость двигательных центров коры головного мозга;

2) тиреоидин при внутривенном введении в некоторых случаях также понижает мозговую возбудимость, а затем ее повышает, видимо, стимулируя функцию какой-то другой железы внутренней секреции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Протопопов В. П., Реферат в трудах клиники душевных и нервных болезней, в. I, 1904.—2. Рончевский С. П., Арх. мед. наук, 1929.—3. Рончевский С. П., Арх. мед. наук, 1929.—4. Бондарев Н. И., Исследование спинномозговой жидкости циклофреников биологическим методом, Труды ВМА, 1936.

DER EINFLUSS VON ADRENALIN UND THYREOIDIN AUF DIE ERREGBARKEIT DER GEHIRNRINDE

I. N. Bondarew

Aus d. Psychiatrischen Klinik d. Militär-Medizinischen S. M. Kirow-Akademie (Direktor der Klinik: Prof. emer. W. P. Ossipow)

Verf. untersuchte den Einfluss von Adrenalin und Thyreoidin auf die Erregbarkeit der Gehirnrinde unter Anwendung einer bipolaren Nadel-Elektrode aus Platin, die durch die dura mater in die motorische Region der Grosshirnrinde inseriert wurde. Reizung der motorischen Zone löste Kontraktionen der extensorischen Muskulatur der Vorderpfote aus. Es ergaben sich folgende Resultate:

1. Durch intravenöse Injektionen von Adrenalin in Dosen bis 0,0000005 pro kg Körpergewicht erniedrigen die Erregbarkeit der motorischen Hirnrindenzentren.

2. Kleinere Dosen von Adrenalin können die elektrische Erregbarkeit der Gehirnrinde unbedeutend erhöhen.

3. Subdurale Adrenalin-Injektionen ergeben eine stärkere Verminderung der Gehirnerregbarkeit.

4. Thyreoidin setzt bei direkter Einwirkung auf das Gehirn die Erregbarkeit der motorischen Zentren herab.

5. Bei intravenöser Verabfolgung bewirkt Thyreoidin in einem Teile der Fälle ebenfalls eine Verringerung der Gehirnerregbarkeit, auf die ein Erregbarkeitsanstieg folgt.

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АММИАКА И pH МОЗГОВОЙ ТКАНИ ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ И УГНЕТЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НЕКОТОРЫМИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ АГЕНТАМИ

Е. А. Владимирова

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

Поступила в редакцию 28.IV.1938 г.

В предыдущей работе (Владимирова, 1937) нами был получен ряд данных, указывающих на то, что при возбуждении центральной нервной системы камфорой происходит нарастание количества молочной кислоты и неорганического фосфора в мозговой ткани. Выяснилось также, что образование молочной кислоты увеличивается в моменты наисильнейшего возбуждения и уменьшается в паузы относительного покоя, т. е. в промежутках между приступами судорог. При соответствующем снятии возбуждения бромистым натрием или уретаном содержание молочной кислоты в мозгу имеет тенденцию к снижению. Данные перекрестных опытов с введением стрихнина, наркотиков и лактата натрия подтвердили наше предположение, что накопление молочной кислоты и неорганического фосфора в мозговой ткани при возбуждении центральной нервной системы камфорой есть проявление динамики местного метаболизма нервной ткани, тесно связанного с изменением функционального состояния центральной нервной системы.

Наряду с образованием молочной кислоты процесс гликогенолиза неразрывно связан и с участием фосфорных соединений, одним из главных представителей которых является аденозинтрифосфорная кислота. Последняя, являясь коферментом гликогенолиза, при дефосфорилировании отщепляет 1 молекулу адениловой кислоты и 2 частицы фосфорной кислоты. Адениловая кислота в свою очередь, являясь акцептором фосфора, частично осуществляет ресинтез аденозинтрифосфорной кислоты за счет фосфорных остатков фосфоиноградной и креатинофосфорной кислоты, частично же дезаминируется с отщеплением аммиака и инозиновой кислоты. Таким образом, поскольку адениловая кислота участвует в процессах гликогенолиза и гликолиза, явилась задача проследить в тех же самых условиях опыта поведение аммиака в мозгу. Кроме того, представляло интерес определить результирующую кислотно-щелочного равновесия, сдвигающегося благодаря ряду химических процессов, именно, pH мозговой ткани.

На увеличение количества преформированного аммиака в мозгу при том или ином раздражении центральной нервной системы указывают Kahn и Chekoun (1935), Правдич-Неминский (1935), О. Файншмидт (1936). Работ же, посвященных изучению образования аммиака при угнетении центральной нервной системы, в доступной мне литературе не встретилось.

ПОСТАНОВКА ЭКСПЕРИМЕНТОВ

В целях получения возбуждения всей массы мозга, а не изолированных участков, в качестве раздражителя центральной нервной системы был взят фар-

макологический агент — камфора. Избирательное действие ее на головной мозг экспериментально доказал Morita (1935). Кроме того, и мы в опытах с определением молочной кислоты в мозгу и в крови при воздействии камфорой также получили ряд данных, подтверждающих это положение.

Все наши опыты были проведены на белых мышах. Небольшой размер животного удобен тем, что можно быстро, в 2—3 секунды, ампутировать и заморозить голову и затем взять для анализа мозг целиком. Замораживание производили только жидким кислородом, так как жидкий воздух и жидкий азот оказались загрязненными аммиаком. Вынутый мозг растирали и в виде замороженного порошка переносили в вакуумные колбочки, заранее взвешенные с 5 см³ 1,5% серной кислоты, которая, разрушая дезаминирующие ферменты, прекращала отщепление аммиака.

Полное прекращение ферментативного отщепления аммиака в мозговой каше мы получили при очень кислой реакции среды (ниже pH=1,0) при обработке мозга 1,5% соляной и серной кислотой (Владимирова, 1938). После взвешивания мозговую кашу нейтрализовали с помощью n/1 NaOH по тимолфталейну и затем прибавляли 5 см³ насыщенного раствора буры с pH=9,2—9,3. Отгонку аммиака производили в приборе Парнаса, но значительно более приспособленном для работы с тканями (Parnas и Kłisicki, 1926; Polonowski A. P. и Boulanger, 1935). Дополнения к старой модели прибора были следующие: серебряный конденсатор диаметром 0,6 см и длиной 70 см, обогревающая муфта, широкогорлые, диаметром 3,5 см, съемные вакуумные колбочки. Отгонка аммиака длилась около 10 минут при давлении 10—14 ртутного столба. За этот промежуток времени удавалось собрать 18—20 см³ дистиллята. Аммиак поглощали 2 см³ n/300 H₂SO₄ и затем определяли его количество титрованием по методу Embden (1928) с индикатором Таширо, состав которого был следующий: 3 части насыщенного раствора метилрот в 50% спирте и 1 часть раствора метиленовой синьки (0,025 г Methylenblau в 100 см³ 50% спирта). В зависимости от качества исходных красок соотношение смешиваемых растворов приходилось менять для того, чтобы получить индикатор, дающий почти бесцветную фазу окраски перед переходом в изумрудный цвет (pH=5,6). Индикатор созревал в течение 2—3 дней и сохранялся в посуде из молибденового стекла в течение 4—5 месяцев. Можно пользоваться для приготовления индикатора и рецептом, описанным Gottlieb Erik (1928). Конец титрования определяется с точностью 0,01—0,02 см³ n/300 NaOH.

При проверке чистоты реактивов на аммиак и при промывании приборов мы пользовались качественной реакцией с реактивом Несслера, который приготавливали по Folin.

Для двух параллельных анализов при определении аммиака мы брали 6 мышей, т. е. около 1,5—1,8 г мозга.

ОПЫТЫ НА НОРМАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ И ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ КАМФОРОЙ

Количество аммиака в мозгу нормальных животных, судя по литературным данным, колеблется от 0,1 до 5,5 мг% N—NH₃ (табл. 1).

Таблица 1. Содержание NH₃ в мозгу различных животных по литературным данным

Название животного	N—NH ₃ в мг %	Ав т о р	Г о д
Кролики	0,30	Schwarz u. Dibold	1931
»	0,1—1,0	Riebeling	1931
»	0,40	Schwarz u. Dibold	1932
Мыши	1,5—2,8	Bullow u. Holmes	1932
Суслики	3,9—5,5	Файншмидт О.	1936

Приведенный литературный материал отличается пестротой абсолютных количеств аммиака в мозговой ткани. Это можно объяснить, во-первых, различием изучаемых объектов и, во-вторых, несовершенством методов, которые в ряде случаев применялись.

Быстрота фиксации мозговой ткани играет существенную роль при определении преформированного аммиака. Применение жидкого кислорода и обработка мозга 1,5% серной кислотой дали нам возможность избежать травматического образования аммиака и получить цифры, близкие к содержанию аммиака в мозгу в момент декапитации.

Полученные данные об изменении содержания аммиака в мозговой ткани нормальных мышей приведены в табл. 2.

Таблица 2. Содержание преформированного NH_3 в мозгу нормальных мышей

№ п/п.	Дата 1937 г.	$\text{N}-\text{NH}_3$ в мг %	Среднее	№ п/п.	Дата 1937 г.	$\text{N}-\text{NH}_3$ в мг %	Среднее	№ п/п.	Дата 1937 г.	$\text{N}-\text{NH}_3$ в мг %	Среднее
1	5.IV	0,40 0,41	0,41	8	23.IV	0,41 0,45	0,43	15	23.V	0,37 0,43	0,40
2	5.IV	0,43 0,45	0,44	9	28.IV	0,31 0,31	0,31	16	23.V	0,45 0,46	0,46
3	5.IV	0,46 0,44	0,45	10	4.V	0,36 0,48	0,42	17	4.VI	0,44 0,46	0,45
4	11.IV	0,47 0,48	0,48	11	4.V	0,46 0,42	0,44	18	5.VI	0,40 0,48	0,44
5	11.IV	0,49 0,34	0,41	12	5.V	0,43 0,43	0,43	19	9.VI	0,42 0,42	0,42
6	21.IV	0,49 0,50	0,50	13	6.V	0,47 0,46	0,46	20	9.VI	0,51 0,51	0,51
7	27.IV	0,32 0,46	0,38	14	18.V	0,34 0,33	0,34	Среднее из 20 опытов			0,43

Содержание преформированного аммиака в мозгу нормальных мышей в среднем оказалось равно 0,43 мг/% $\text{N}-\text{NH}_3$. Изменение количества NH_3 в мозговой ткани в различные фазы возбуждения центральной нервной системы камфорой приведены в табл. 3, 4 и 5.

Таблица 3. Содержание преформированного NH_3 в мозгу мышей в состоянии возбуждения центральной нервной системы камфорой (первый приступ судорог)

№ п/п.	Дата 1937 г.	$\text{N}-\text{NH}_3$ в мг %	Среднее	№ п/п.	Дата 1937 г.	$\text{N}-\text{NH}_3$ в мг %	Среднее	№ п/п.	Дата 1937 г.	$\text{N}-\text{NH}_3$ в мг %	Среднее
1	3.V	0,53 0,56	0,55	8	24.V	0,72 0,72	0,72	15	7.VI	0,45 0,46	0,46
2	9.V	0,72 0,67	0,69	9	25.V	0,69 0,75	0,72	16	6.VI	0,45 0,59	0,48
3	9.V	0,57 0,58	0,58	10	14.V	0,78 0,87	0,82	17	6.VI	0,37 0,36	0,37
4	11.V	0,59 0,49	0,54	11	27.V	0,53 0,61	0,57	18	10.VI	0,56 0,52	0,54
5	11.V	0,59 0,53	0,56	12	27.V	0,51 0,66	0,58	19	10.V	0,65 0,76	0,71
6	11.V	0,51 0,47	0,49	13	5.VI	0,57 0,45	0,51	20	10.VI	0,90 0,81	0,86
7	12.V	0,67 0,68	0,68	14	5.VI	0,46 0,47	0,47	Среднее из 20 опытов			0,61

Количество аммиака в мозгу мышей, убитых в момент первого приступа судорог, в среднем равно 0,61 мг% $N-NH_3$, т. е. возросло на 41% по сравнению с количеством аммиака в мозгу нормальных животных.

Таблица 4. Содержание преформированного NH_3 в мозгу мышей в состоянии возбуждения центральной нервной системы камфорой (пауза между первым и вторым приступами судорог)

№ п/п.	Дата 1937 г.	$N-NH_3$ в мг %	Среднее	№ п/п.	Дата 1937 г.	$N-NH_3$ в мг %	Среднее
1	9.V	0,36 0,31	0,34	8	12.V	0,48 0,64	0,56
2	10.V	0,58 0,58	0,58	9	16.V	0,58 0,59	0,59
3	10.V	0,42 0,43	0,43	10	16.V	0,68 0,63	0,66
4	11.V	0,53 0,50	0,52	11	16.V	0,50 0,62	0,56
5	11.V	0,46 0,54	0,50	12	16.V	0,47 0,60	0,53
6	12.V	0,46 0,57	0,51			Среднее из 12 опытов	0,53
7	12.V	0,53 0,59	0,56				

В паузу между первым и вторым приступами судорог, спустя 4—6 минут после окончания первого припадка, когда животные внешне почти не отличались от контрольных животных, количество аммиака в мозгу в среднем было равно 0,53 мг% $N-NH_3$, т. е. было больше, чем у контрольных, только на 23% и меньше, чем в мозгу животных во время первого и второго приступов судорог.

Таблица 5. Содержание преформированного NH_3 в мозгу мышей в состоянии возбуждения центральной нервной системы камфорой (второй приступ судорог)

№ п/п.	Дата 1937 г.	$N-NH_3$ в мг %	Среднее	№ п/п.	Дата 1937 г.	$N-NH_3$ в мг %	Среднее	№ п/п.	Дата 1937 г.	$N-NH_3$ в мг %	Среднее
1	21.IV	0,72 0,78	0,75	8	6.V	0,53 0,56	0,54	15	6.V	0,56 0,57	0,57
2	21.IV	0,77 0,74	0,76	9	6.V	0,57 0,66	0,62	16	6.V	0,89 0,82	0,86
3	21.IV	0,85 0,89	0,87	10	6.V	0,77 0,74	0,76	17	6.V	0,53 0,66	0,62
4	27.IV	0,89 0,76	0,82	11	6.V	0,64 0,69	0,67	18	6.V	0,58 0,50	0,54
5	27.IV	0,50 0,58	0,54	12	6.V	0,53 0,47	0,50	19	6.V	0,56 0,53	0,55
6	27.IV	0,53 0,57	0,55	13	6.V	0,42 0,48	0,45	20	6.V	0,64 0,63	0,64
7	5.V	0,44 0,43	0,44	14	6.V	0,59 0,48	0,57	Среднее из 20 опытов			0,63

Количество аммиака в мозгу мышей, убитых в момент второго приступа судорог, достигает уже 0,63 мг% $N-NH_3$, т. е. увеличивается на 46% по сравнению с количеством NH_3 в мозгу нормальных животных.

Для наглядности полученные данные представлены на рис. 1.

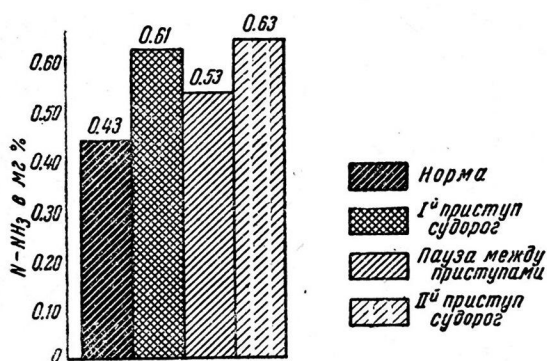


Рис. 1. Изменение содержания аммиака в мозговой ткани нормальных животных при воздействии на центральную нервную систему камфорой

При сопоставлении данных табл. 2, 3, 4, 5 и рис. 1 можно видеть, что по мере нарастания возбуждения количество преформированного аммиака в центральной нервной системе увеличивается, несколько снижаясь в период паузы относительного покоя. Это уменьшение количества аммиака в мозгу в период между двумя приступами судорог может служить новым непосредственным доказательством того, что физиологическое возбуждение нервной ткани сопровож-

дается определенными химическими процессами, в данном случае — образованием аммиака. Наблюдаемое нами повышение содержания NH_3 мы объясняем изменениями местного метаболизма нервной ткани, а не увеличением за счет аммиака оставшейся в мозгу крови в момент декапитации, так как этот остаток крови составляет всего 3—5%, как показали специальные опыты с определением железа в мозгу и в крови (Владимирова, 1937).

ОПЫТЫ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ БРОМИСТОГО НАТРИЯ И УРЕТАНА

При введении мышам средней дозы — 0,2 см³ м/10 NaBr (на 25 г веса мыши) мы имели слабое угнетение центральной нервной системы, выражающееся в некоторой вялости животного.

Данные об изменении содержания аммиака в мозговой ткани мышей при воздействии на центральную нервную систему бромистого натрия представлены в табл. 6.

Содержание аммиака в мозгу, взятом через 1,5 часа после введения бромистого натрия, оказалось в среднем 0,37 мг% $N-NH_3$, т. е. на 14% ниже содержания аммиака в мозгу нормальных животных (табл. 2).

При введении в 10 раз большей дозы (0,2 см³ м/10 NaBr) мыши выглядели еще более вяло, но не спали. Количество аммиака в мозгу имело тенденцию к еще большему снижению (0,32 мг% $N-NH_3$).

При введении 0,2—0,3 см³ 10% уретана мыши впадали в глубокий сон через 4—7 минут после введения. Данные этой серии опытов приведены в табл. 7.

Количество аммиака оказалось в среднем равно 0,26 мг% $N-NH_3$, т. е. на 39% меньше количества аммиака в мозгу нормальных животных и почти в 2 раза ниже, чем в мозгу, взятом в фазу наисильнейшего возбуждения центральной нервной системы камфорой (табл. 5). Характер изменений содержания аммиака в мозговой ткани нормальных животных и при воздействии на центральную нервную

Таблица 6. Содержание аммиака в мозгу мышей при воздействии на центральную нервную систему бромистого натрия

№ п/п.	Дата 1937 г.	N-NH ₃ в мг %	Среднее	№ п/п.	Дата 1937 г.	N-NH ₃ в мг %	Среднее	№ п/п.	Дата 1937 г.	N-NH ₃ в мг %	Среднее
1	12.VII	0,38 0,47	0,42	8	18.VI	0,37 0,35	0,36	15	20.XII	0,37 0,36	0,36
2	12.VII	0,32	0,32	9	9.XII	0,34 0,37	0,35	16	20.XII	0,43 0,37	0,40
3	17.VII	0,36 0,34	0,35	10	9.XII	0,38 0,30	0,34	17	20.XII	0,41 0,36	0,38
4	17.VII	0,27 0,36	0,32	11	10.XII	0,26 0,26	0,26	18	20.XII	0,39 0,35	0,37
5	18.VII	0,42 0,49	0,46	12	10.XII	0,21 0,28	0,25	19	2.I	0,37 0,30	0,34
6	18.VII	0,44 0,48	0,46	13	11.XII	0,40 0,50	0,45	20	3.I	0,24 0,24	0,24
7	18.VII	0,38 0,28	0,33	14	11.XII	0,42 0,48	0,45	Среднее из 20 опы- тов		0,37	0,37

Таблица 7. Содержание аммиака в мозгу мышей в состоянии угнетения центральной нервной системы уретаном

№ п/п.	Дата 1938 г.	N-NH ₃ в мг %	Среднее	№ п/п.	Дата 1938 г.	N-NH ₃ в мг %	Среднее	№ п/п.	Дата 1938 г.	N-NH ₃ в мг %	Среднее
1	2.I	0,34 0,42	0,38	8	5.I	0,37 0,41	0,37	15	10.I	0,27 0,30	0,28
2	3.I	0,20 0,17	0,18	9	5.I	0,45 0,33	0,37	16	10.I	0,38 0,25	0,31
3	4.I	0,30 0,29	0,29	10	9.I	— 0,24	0,24	17	10.I	0,11 0,10	0,10
4	4.I	0,35 0,24	0,29	11	9.	0,24 0,25	0,24	18	10.I	0,17 0,24	0,20
5	5.I	0,28 0,21	0,25	12	10.I	0,20 0,20	0,20	19	10.I	0,16 0,16	0,16
6	5.I	0,43 0,31	0,37	13	10.I	0,19 0,15	0,17	20	10.I	0,47 0,24	0,35
7	5.I	0,35 0,38	0,36	14	10.I	0,21 0,16	0,18	Среднее из 20 опы- тов		0,26	0,26

систему камфоры, бромистого натрия и уретана представлен на рис. 2. Из сопоставления приведенных данных можно сделать заключение, что процесс возбуждения центральной нервной системы сопровождается увеличением образования аммиака, процессу же угнетения центральной нервной системы сопутствует уменьшение образования аммиака в мозговой ткани.

Интересно отметить, что наблюдаемое нами изменение содержания преформированного NH₃ в мозгу совпадает с характером изменений количества молочной кислоты в мозговой ткани как в различные фазы возбуждения центральной нервной системы камфорой, так

и при угнетении центральной нервной системы наркотиками (Владимирова, 1937).

Подобная же связь химических процессов была установлена Эмбденом и Парнасом при мышечном сокращении; там тоже вслед

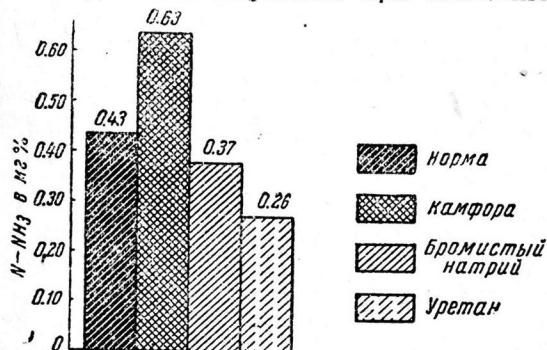


Рис. 2. Изменение содержания аммиака в мозговой ткани нормальных животных и при воздействии на центральную нервную систему камфорой, бромистым натрием и уретаном

Мы также пока не можем говорить о строгой пропорциональности между количеством образовавшейся молочной кислоты и аммиака и степенью возбуждения, поскольку нет экспериментальных данных в направлении точного учета силы возбуждения нервной ткани в условиях проводимых нами опытов.

При обсуждении значения аммиака для процессов физиологического возбуждения нервной ткани возникает вопрос об обратимости процесса образования аммиака и о восстановлении аммиакообразующих веществ (AMS).

По этому вопросу давно идет горячий спор между школами Embden и Parnas, и все-таки до сих пор вопрос остается нерешенным.

По представлению Embden и его школы, реституция аммиакообразующей системы состоит в восстановлении адениловой кислоты из продуктов ее распада — инозиновой кислоты и аммиака.

Parnas и его сотрудники, наоборот, считают, что ресинтез адениловой кислоты может идти не только за счет аммиака той же адениловой кислоты, но и аммиака, возникающего при окислительном дезаминировании аминокислот (Parnas Jaworski и Umschweit, 1930; Embden, 1931; Parnas и Lewinski, 1935).

Вопрос об источнике образования аммиака в мозгу также до сих пор не нашел своего полного разрешения.

Имеются указания, что аденозинтрифосфорная кислота, вернее, адениловая кислота, является аммиакообразующим (AMS) веществом мозговой ткани (Schwarz и Dibold, 1932; Riebeling, 1934, Файншидт; 1936). Такое предположение тем более вероятно, что исследованиями Pohle (1929) было уже доказано присутствие адениловой кислоты в мозгу. Но, несмотря на все эти данные, практически до сих пор не удалось доказать, что именно адениловая кислота есть аммиакообразующее вещество мозговой ткани, не удалось доказать присутствия специфического фермента, как это сделано для мышц. До сих пор неясно, за счет чего образуется остаток аммиака при аутолизе мозговой ткани.

Krebs (1935) на основании своих опытов считает наиболее вероятным источником образования аммиака мозга глютамин.

Schneller (1935) в своей обзорной статье приводит обширную литературу по вопросу AMS всех тканей. Большинство авторов считает главным AMS крови, мышц и других тканей аденозинтрифосфорную кислоту. Тем не менее Parnas с сотрудниками и ряд других исследователей допускают существование, помимо аденилдериватов, и других AMS, например, карбаминные соединения (Parnas и Mozolowski, 1927; Neuberg и Kobel, 1927; Gyorgy и Rothler, 1927; Embden, Riebeling и Selter, 1928; Embden и Wassermeyer, 1928; Embden, 1928; Parnas, 1929; Embden и Schmidt, 1930; Parnas и Ostern, 1931; Freund и Lustig, 1931; Parnas, 1932; Klisicki, 1935).

Таким образом, участие адениловой кислоты или других аммиак-образующих веществ в химических процессах, сопровождающих возбуждение нервной ткани, несомненно. В наших опытах за это говорит накопление конечных продуктов распада — аммиака и фосфорной кислоты (Владимирова, 1937).

ОПЫТЫ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ pH МОЗГОВОЙ ТКАНИ НОРМАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ И ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ КАМФОРОЙ

Измерение pH живых тканей сопряжено с большими методическими трудностями. Мы остановились на методике стеклянного электрода, обладающей многими выгодными особенностями в сравнении с другими электрометрическими методами измерения pH.

Мы пытались определить pH мозговой ткани нормальных мышей и убитых в состоянии возбуждения камфорой. Методика получения мозгового порошка была такая же, как при определении молочной кислоты и аммиака. Затем замороженный порошок разводили в отношении 1:2 физиологическим раствором, не содержащим CO_2 , и определяли pH с помощью стеклянного электрода при температуре от 3 до 5°. Для большей уверенности в показаниях стеклянного электрода мы измерения pH мозговой кашицы чередовали с измерениями pH известного буфера строго при той же температуре. Дополнительные опыты показали, что pH фосфатных буферов при изменении температуры остается постоянным. Ошибка метода в наших условиях составляла 0,03 pH. Полученные данные измерения pH мозговой ткани нормальных животных и убитых в состоянии возбуждения центральной нервной системы камфорой представлены в табл. 8 и 9.

Таблица 8. Изменение pH мозговой ткани нормальных мышей, измеренное при 3—5°

№ п/п.	3°	4°	5°
1	6,36	6,38	6,26
2	6,63	6,67	6,66
3	6,57	6,51	6,50
4	6,74	6,74	6,74
5	6,49	6,50	6,50
6	6,62	6,61	6,60
7	6,44	6,42	6,48
8	6,51	—	6,59
9	—	—	—
Среднее	6,56	6,55	6,54

Сопоставляя данные табл. 8 и 9, можно видеть, что величина pH мозговой кашицы в районе от 3 до 5° не меняется. Кроме того, pH мозга нормальных мышей, равное в среднем 6,55, совпадает с величиной pH мозга мышей, убитых в состоянии возбуждения.

Таким образом, при возбуждении центральной нервной системы pH мозговой ткани заметным образом не меняется. Повидимому, усиленная гипервентиляция, сопровождающая состояние возбуждения, и наблюдаемое нами накопление кислот и оснований, наряду с другими факторами, в отношении сдвигов pH взаимно компенсируют друг друга.

На основании наших опытов мы не можем утверждать, что полученная нами величина $\text{pH} = 6,55 - 6,57$ полностью отражает pH мозга *in vivo*; для этого

нужно было бы определить рН мозга при жизни животного. Некоторые методические затруднения пока не позволили нам это сделать. В данном же случае, измеряя рН мозговой кашицы при низкой температуре, мы стремились по возможности избежать сдвига реакции под влиянием накопления продуктов травматического распада. Но в то же время известно, что с изменением температуры

Таблица 9. Изменение рН мозговой ткани мышей в состоянии возбуждения центральной нервной системы камфорой (измерено при 3—5°)

№ п/п.	3°	4°	5°
1	6,36	6,35	6,35
2	6,39	6,45	6,47
3	6,75	6,73	6,72
4	6,93	6,90	6,84
5	6,73	6,72	6,74
6	6,53	6,55	6,59
7	6,48	6,39	6,45
8	6,39	6,39	6,44
9	6,61	6,55	6,55
Среднее	6,57	6,56	6,57

изменяются и константы диссоциации воды, кислот и оснований, вступающих в реакцию. В какую сторону и как сильно изменится рН при повышении или понижении температуры из-за многообразия участвующих факторов, заранее предугадать нельзя. Carlstrom (1928) пытался найти температурный коэффициент для рН мозга, также работая со стеклянным электродом; однако наши опыты не могли дать таких однозначных результатов, которые могли бы быть полезными в основном расчете рН для больших температурных интервалов. Поэтому наши цифры рН мозговой ткани пока имеют только сравнительное значение; по изучении же температурного коэффициента не исключена возможность расчета абсолютных цифр рН мозговой ткани при температуре тела.

ВЫВОДЫ

На основании всего вышеизложенного мы делаем следующие выводы:

1. Возбуждение центральной нервной системы камфорой сопровождается увеличением образования преформированного аммиака в мозговой ткани.

2. Угнетение центральной нервной системы, вызываемое уретаном, сопровождается уменьшением содержания преформированного аммиака в мозговой ткани.

3. При воздействии бромистого натрия на центральную нервную систему наблюдается тенденция к уменьшению образования аммиака в мозговой ткани.

4. При возбуждении центральной нервной системы камфорой рН мозговой ткани остается в пределах величины рН мозга нормальных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bullock M. and Holmes E., *Bioch. Ztschr.*, 245, 459, 1932.—2. Chrzaszewski u. Mozolowski, *Bioch. Ztschr.*, 194, 233, 1928.—3. Carlstrom A. B., R. Ege u. V. Henriques, *Bioch. Ztschr.*, 198, 442, 1928.—4. Embden G., Hoppe-Seyler's *Ztschr.*, 179, 236, 1928.—5. Embden G. u. Wassermeyer, *Hoppe-Seyl. Ztschr.*, 179, 161, 1928.—6. Embden G., Riebeling u. Selter, *Hoppe-Seyl. Ztschr.*, 172, 149, 1928.—7. Embden, Carstensen u. Schumacher, *Hoppe-Seyl. Ztschr.*, 179, 1928.—8. Embden u. Schmidt, *Hoppe-Seyler's Ztschr.*, 186, 205, 1930.—9. Embden G., *Hoppe-Seyl. Ztschr.*, 196, 23, 1931.—10. Freund u. Lustig, *Bioch. Ztschr.*, 232, 444, 1931.—11. Файншмидт О., *Биохимия*, 7, 450, 1936.—12. Folin, *Laboratory manual of biol. Chem.*, 293.—13. Georgy u. Rothler, *Bioch. Ztschr.*, 173, 334, 1926.—14. Gottlieb Erik, *Bioch. Ztschr.*, 194, 151, 1928.—

15. Kahn I. et Z. Chekoun, G. z. Acad. Sci., Paris, 201, 505, 1935.—16. Krebs, Biochem. Journ., 29, 1931, 1935.—17. Lehnartz M., Hoppe-Seyl. Ztschr., 184, 183, 1929.—18. Morita, Arch. exp. Pathol. u. Pharm., 78, 208, 1915.—19. Meinel and Dole, Journ. Amer. Chem. Soc., 52, 29, 1930.—20. Mozolowski W., Bioch. Ztschr., 206, 150, 1929.—21. Neuberg u. Kobel, Bioch. Ztschr., 188, 197, 1927.—22. Nachmansohn, Bioch. Ztschr., 197, 73, 1928.—23. Parnas u. Klisiewicz, Bioch. Ztschr., 173, 1926.—24. Parnas I. K., Amer. Journ. Physiol., 90, 467, 1929.—25. Parnas, Lewinski u. Umschweit, Bioch. Ztschr., 228, 366, 1930.—26. Parnas u. P. Ostern, Bioch. Ztschr., 234, 307, 1931.—27. Parnas I. K., Bioch. Ztschr., 248, 398, 1932.—28. Parnas u. Lewinski, Bioch. Ztschr., 276, 398, 1935.—29. Polonowski A. P., Boulanger, Bull. Soc. Chim. Biol., 18, 944, 1935.—30. Pohle, Hoppe-Seyl. Ztschr., 185, 281, 1929.—31. Riebeling C., Kl. Wschr., 13, 1422, 1934.—32. Schwarz H. u. H. Dibold, Bioch. Ztschr., 251, 190, 1932.—33. Schneller H., Erg. Physiol., 37, 492, 1935.—34. Владимирова, Опыт исследования нервно-гуморальных связей, III, 37, 1937.—35. Владимирова, Физиол. журн. СССР, 24, 915, 1938.

ALTERATIONS IN AMMONIA CONTENT AND pH OF BRAIN TISSUE RESULTING FROM EXCITATION OR DEPRESSION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM BY CERTAIN DRUGS

E. A. Vladimirova

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

The alterations in the amount of performed ammonia in brain tissue resulting from excitation or depression of the central nervous system were studied in experiments on white mice. Besides this, the hydrogen ion concentration of the brain tissue was determined. The changes in functional condition of the central nervous system were brought about by means of pharmacological agents (camphor, sodium bromide, urethane). It is found that the average performed ammonia content of brain tissue amounts to 0.43 mg% $\text{NH}_3\text{-N}$ in normal mice. During excitation of the central nervous system by camphor the average ammonia content of brain tissue is 0.63 mg%, *i. e.*, there is an increase of 46% as compared to the ammonia content of normal brain. The excess of ammonia is lowered in the stages of relative rest between the convulsive fits. Sodium bromide, apparently owing to its specific effect on the processes of excitation and inhibition in the central nervous system, tends to lower the ammonia content of brain tissue to an average content of about 0.37 mg% $\text{NH}_3\text{-N}$.

During depression of the central nervous system by urethane the amount of performed ammonia in brain tissue averages 0.26 mg% $\text{NH}_3\text{-N}$, *i. e.*, 39% less than in the brain of normal animals, or only one half the amount of ammonia in brain investigated during maximum excitation of the central nervous system by camphor.

The pH of brain tissue during excitation of the central nervous system is not significantly altered as compared to the pH values of brain tissue in normal animals.

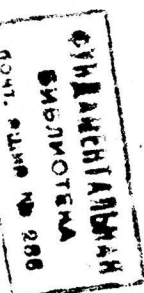
ОТ РЕДАКЦИИ. В работе Д. Скулова «О наличии парасимпатических волокон в п. splanchnici», напечатанной в в. 1—2, т. XXV Физиол. журн. СССР, замечены следующие опечатки:

1) на стр. 83, 25 строка снизу, следует читать: в течение непродолжительного времени (вместо продолжительного);

2) в заголовке резюме на английском языке должно быть напечатано: Parasympathici (вместо Sympathici).

СОДЕРЖАНИЕ

А. А. Ухтомский, О нервно-гуморальных соотношениях	767
Г. Е. Владимиров, Регуляторные изменения химизма крови и обмена веществ в условиях разреженной атмосферы	779
В. Е. Делов и В. С. Шевелева, О факторе силы раздражения (по опытам на нервно-мышечном препарате с изолированным нервным волокном)	786
А. В. Логинов, О физико-химических свойствах и физиологической активности перфузатов поперечнополосатой мышцы лягушки	795
В. М. Потапова, Влияние адреналина и тироксина на поглощение кислорода симпатическим узлом	805
Р. П. Ольнянская и А. Д. Слоним, Влияние коры головного мозга на регуляцию тепла в организме. Сообщение I.	812
А. Д. Слоним, Влияние коры головного мозга на регуляцию тепла в организме. Сообщение II. Опыты на мышах	823
А. Д. Слоним и О. П. Щербакова, О последующем влиянии высоких температур среды на газообмен и температуру тела	827
М. Я. Михельсон, Взаимоотношения нервных и гуморальных раздражителей слюнных желез	842
М. Я. Михельсон, О возможности корковой регуляции проницаемости железистой ткани	857
В. Н. Черниговский, Влияние коры больших полушарий на выделение моча слюнными железами при угашении условного рефлекса	865
В. Н. Черниговский, Влияние корковых импульсов на секреторную деятельность слюнных желез собаки	871
И. Курцин и А. Рогов, Гуморальная регуляция моторики желудка и кишечника	877
И. Курцин, Влияние афферентных импульсов пищеварительного тракта на течение корковых процессов	885
А. В. Соловьев, К анализу действия нервных и гуморальных стимуляторов сердца	906
М. Г. Шмулевич, Деятельность коры головного мозга и работа внутренних органов. Сообщение VIII. Влияние функциональных нарушений высшей нервной деятельности на секрецию желчи.	919
Н. И. Бондарев, Влияние адреналина и тиреоидина на возбудимость мозговой коры	926
Е. А. Владимирова, Изменение содержания аммиака и pH мозговой ткани при возбуждении и угнетении центральной нервной системы некоторыми фармакологическими агентами	930



Отв. редактор акад. Л. А. Орбели

Сдан в производство 11.IX.1938
Подписан к печати 3.I.1939

Техн. ред. Е. Н. Матвеева
Выпускающий М. В. Аксентьев

Зак. 1087

Медгиз № 404

Тираж 1 870

Уполномоченный Главлита РСФСР Б—54429 Объем 11¹/₈ п. л. 17,5 авт. л. Зн. в 1 п. л. 62 000

15 тип. Огиза треста «Полиграфкнига», Москва, М. Дмитровка, 18

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 поступающих в редакцию экспериментальных работ редакция просит авторов строго придерживаться следующих правил:

1. Рукописи должны быть четко отпечатаны на машинке на одной стороне листа. Размер рукописи не должен превышать $\frac{1}{2}$ листа (20 000 печ. знаков). Рукописи большого 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 необходимости.

10. Редакция просит авторов в конце статей указывать свой адрес, фамилию, имя и отчество.

11. Рукописи следует направлять по адресу: Москва, Всехсвятское, Балтийский поселок, 13, Всесоюзный институт экспериментальной медицины, проф. С. Я. Капланскому для редакции Физиологического журнала СССР.

Рукописи по Ленинграду можно направлять по адресу: почт. отд. Колтуши (Ленингр. обл.), Биостанция им. акад. И. П. Павлова, доц. С. М. Дионесову.

Редакция

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

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

ПОДПИСНАЯ ЦЕНА: на год — 60 руб., на 6 мес. — 30 руб., цена отдельного номера 5 руб.