

И-1
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ СССР

ИМЕНИ И · М · СЕЧЕНОВА

THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY
OF THE USSR



12

ТОМ XXVII, ВЫП. 6

НАРКОМЗДРАВ СССР · МЕДГИЗ
МОСКВА · 1939

11-1

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

12

ТОМ XXVII, ВЫП. 6

т. 1054

НАРОДНЫЙ КОМИССАРИАТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МОСКВА — 1939

СТАЛИН, КАК ПРОДОЛЖАТЕЛЬ ДЕЛА ЛЕНИНА ¹

В. Молотов

Тов. Сталин — признанный и достойный продолжатель дела великого Ленина. Таким тов. Сталин является в глазах не только нашей коммунистической партии и народов СССР, но и в глазах борцов всего международного коммунистического движения и трудящихся всего мира. Этим сказано главное о тов. Сталине, как о вожде ВКП(б) и Советского Союза.

Теперь, спустя шестнадцать лет после смерти Ленина, не трудно понять, почему так позорно обанкротились известные претенденты на роль вождей в нашей партии и как были опасны для трудящихся нашей страны их претензии. Но в свое время, они — все эти Троцкие, Зиновьевы, Бухарины, рекламировавшие себя в качестве «соратников» Ленина, хотя в решающие моменты всегда выступавшие против Ленина и ленинской политики — доводили дело, как известно, до больших затруднений в партии и в стране, угрожали расколом большевистской партии, потрясениями в советском государстве, походом капиталистических государств против СССР. Дать должный отпор, разоблачить враждебный партии и интересам трудящихся характер их политики, разбить до конца все эти группки и фракции замаскированных врагов социализма, а вместе с ними разгромить и созданные ими впоследствии шпионско-вредительские организации, выполнявшие антисоветские задания иностранных разведок, — все это — наша партия сумела сделать с полным успехом под руководством тов. Сталина, организатора и идейного вождя большевистской партии. В этой борьбе с теми, кто проявил немалую изворотливость в прикрывании своей преступной антисоветской деятельности фальшивым флагом лже-ленинизма, наша партия не только не расстроила своих рядов, но еще больше укрепила их, выросла количественно и сплотила свои силы, увеличила свою большевистскую боеспособность, размах работы и авторитет в массах трудящихся. Благодаря этому, большевистская партия, которая осуществляет руководство всем социалистическим строительством в нашем государстве, обеспечила громадные успехи в построении социалистического общества в Советском Союзе и высоко подняла авторитет СССР в международных делах нашего времени.

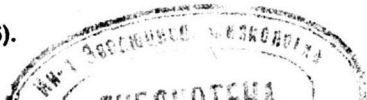
Во всем этом главная и решающая заслуга принадлежит тов. Сталину, продолжателю дела Ленина, вождю ВКП(б) и Советского Союза.

1. СТАЛИН, КАК ВОЖДЬ ПАРТИИ БОЛЬШЕВИКОВ

С самого возникновения большевизма тов. Сталин — соратник Ленина в строительстве партии, а позже и главный соратник в руководстве партией.

До революции тов. Сталин был известен больше, как **большевик-практик**, как большевистский **организатор**. Это не значит, что тогда он не занимался вопросами марксистской теории. Напротив, и в своих ранних публицистических работах в Закавказьи он показывал основательное знание марксизма и глубокое понимание новых тогда идей Ленина

¹ «Правда», 21 декабря 1939 г., № 351 (8036).



об организации марксистской партии нового, боевого типа и о борьбе с оппортунизмом — меньшевизмом, а также о революционной тактике русских марксистов и о характере русской революции в свете этих ленинских идей. Последующее показало, каким крупнейшим теоретиком марксизма-ленинизма является тов. Сталин, — тем не менее, важнейшее значение имеет как раз тот факт, что тов. Сталин всегда стоял в центре кипучей практической революционной работы. И до Октября и после — тов. Сталин соединял в себе «теоретическую мощь с практически-организационным опытом пролетарского движения», как он сам выразился, когда характеризовал Ленина, как вождя пролетарской революции и пролетарской партии, как организатора и вождя Всесоюзной Коммунистической партии.

Соединением громадного революционного опыта с глубоким пониманием марксизма следует объяснить, что тов. Сталин, как никто другой, глубоко понял прониновенные ленинские идеи о марксистской партии нового типа, которой, как показали события, суждено было из подпольной организации профессиональных революционеров превратиться в большевистскую партию, победоносно осуществившую социалистическую революцию в нашей стране. Это видно уже по статье тов. Сталина «Вскользь о партийных разногласиях», напечатанной в 1905 году.

В знаменитой книге «Об основах ленинизма» тов. Сталин развернул этот вопрос в полной мере. Здесь он дал убийственно меткую характеристику «социалистическим» партиям II Интернационала, показав, что «партии II Интернационала непригодны для революционной борьбы пролетариата, что они являются не боевыми партиями пролетариата, ведущими рабочих к власти, а избирательным аппаратом, приспособленным к парламентским выборам и парламентской борьбе». Эти партии являются на деле «придатком и обслуживающим элементом» парламентских фракций. Такие партии сложились «в период более или менее мирного развития» и под их руководством «не могло быть и речи о подготовке пролетариата к революции».

Когда наступил новый период, а именно современный период — «период открытых столкновений классов, период революционных выступлений пролетариата, период пролетарской революции, период прямой подготовки сил к свержению империализма, к захвату власти пролетариатом» — тогда вопрос о партии рабочего класса встал по-другому. Тогда с неизбежностью должен был встать перед рабочим классом вопрос о «новой партии, партии боевой, партии революционной, достаточно смелой для того, чтобы повести пролетариев на борьбу за власть, достаточно опытной для того, чтобы разобратся в сложных условиях революционной обстановки, и достаточно гибкой для того, чтобы обойти все и всякие подводные камни на пути к цели. Без такой партии нечего и думать о свержении империализма, о завоевании диктатуры пролетариата. Эта новая партия есть партия ленинизма».

Эти взгляды на современную партию рабочего класса, как партию нового, боевого типа, образцом которой и стала партия большевиков, раскрывают существо дела, поскольку имеется в виду организация подготовки и осуществление социалистической революции. Ленин создал и выпестовал такую партию. Вместе с Лениным десятки лет строил эту партию тов. Сталин, который не только глубоко понимал значение такой организующей силы для победы над капитализмом и для строительства коммунизма после социалистической революции, но который всегда, можно сказать, вкладывал душу в дело строительства и укрепления большевистской партии, в дело ее очищения от всякой скверны оппортунизма, в дело боевой закалки партии в революционных боях со всеми и всякими врагами большевизма.

В «Истории ВКП(б)» дан, как известно, весь путь развития большевистской партии, на изучении которого должны воспитываться не только коммунисты всех стран, но и все трудящиеся, которые стремятся к освобождению от гнета капитализма, к победе коммунизма. Для этого совершенно необходимо понять значение великой организующей силы — партии ленинизма, чему учит нас тов. Сталин, чему он отдает столько сил и своего исключительного организаторского мастерства или, вернее сказать, организаторского искусства.

Припомним указание Ленина, что с точки зрения коммунизма **организаторская** роль пролетариата — «это его **главная** роль», имея в виду, что рабочий класс, как руководящая сила в построении социалистического общества, должен иметь не только крепко спаянное дисциплиной, монолитно выкованное революционное ядро — партию, но и иметь крепчайшие, живые и всесторонние связи со всей массой трудящихся, чтобы выполнить решающую задачу — переделать, перевоспитать всю массу трудящихся, в том числе и огромную непролетарскую массу, «очень длительной, медленной, осторожной организаторской работой».

На примере осуществления коллективизации многомиллионной массы крестьянских хозяйств наша партия полностью показала не просто понимание этих ленинских положений, но также и умение практически претворить их в жизнь. Все знают величайшие заслуги тов. Сталина в этом деле. Все знают тов. Сталина, как лучшего организатора партии и советского государства, включая и дело организации Красной Армии, как продолжателя дела Ленина во всем нашем растущем партийном и государственном строительстве, как вождя-строителя, опирающегося на свой громадный и разносторонний практический опыт, являющегося знатоком наших кадров и жизненных условий народов СССР.

Всегда близкий к практике — в тяжелые годы большевистского подполья, в боевые дни организации Октябрьского восстания, на главных фронтах гражданской войны, в многочисленных схватках с оппортунистами и капитулянтами в партии, в делах строительства советского государства во всех его решающих областях, включая все вопросы обороны страны — тов. Сталин всегда чуток к массам, к настроениям рабочих, крестьян и интеллигенции и всегда активен, последователен и смел в крупнейших решениях, руководствуясь одним компасом — компасом марксизма-ленинизма. Тов. Сталину принадлежат слова: «Практика становится слепой, если она не освещает себе дорогу революционной теорией». И, действительно, во всей огромной и разносторонней практической работе тов. Сталин выступает, как последовательный марксист, как непримиримый ленинец.

Тов. Сталин не раз говорил о том, что есть марксизм и «марксизм». Есть настоящий марксизм — марксизм творческий, большевистски-революционный, каким в наше время является ленинизм. И есть марксизм другого типа — «марксизм» в кавычках, марксизм догматический, меньшевистско-антиреволюционный, только по внешней форме относимый к марксизму, а по сути дела чуждый революционно-коммунистическому учению Маркса — Ленина.

Тов. Сталин — крупнейший представитель творческого марксизма. Больше того. Тов. Сталин является блестящим продолжателем Ленина в деле дальнейшего развития идей марксизма, имя которому в наше время — в эпоху империализма и пролетарской революции — ленинизм.

Как в свое время буржуазия и ее идейные подголоски из всяких оппортунистических и антиреволюционных групп в рабочем классе стремились, да еще и в наши дни делают потуги, приспособить марксизм на свой лад, вышелушив из него наукообразными приемами революционно-коммунистическое ядро, и тем сделав его безопасным для капи-

тализма, — так в наше время троцкистами, бухаринцами и всякими прочими фальсификаторами делались и делаются попытки выпотрошить из современного марксизма существо его всепобеждающих революционно-творческих идей — идей ленинизма. Весь период после смерти Ленина заполнен в нашей партии борьбой против оппортунистических и капитулянтских извращений ленинизма. Партия, под руководством тов. Сталина, победоносно отстояла ленинизм от этих покушений.

Сама эта борьба за идеи ленинизма была отражением вставших перед нашей революцией, а, значит, и перед нашей партией, новых вопросов, новых задач. Нельзя было дать должного идейного отпора всем этим «клевым» и правым, в конечном счете одинаково антибольшевистским и антиреволюционным, шатаниям, не дав ясного марксистско-ленинского ответа на поставленные подъемом социалистической революции в СССР новые вопросы.

В статьях и выступлениях тов. Сталина партия дала эти ответы. Ответы тов. Сталина означали идейный разгром врагов ленинизма. В них, вместе с тем, идеи ленинизма получили свое дальнейшее развитие.

Ограничусь здесь лишь несколькими замечаниями о самом важном.

Коренным вопросом в наше время, естественно, стал вопрос о возможности победы социализма в одной стране, в окружении капиталистических стран. Ленин дал основы положительного ответа на этот вопрос, научно обосновав свой знаменитый тезис о возможности победы социализма в одной стране, прежде всего, неравномерностью развития капиталистических стран в эпоху империализма, то-есть в условиях достигнутой уже высшей стадии развития капитализма.

Ввиду многочисленных оппортунистически-капитулянтских попыток извратить этот ленинский тезис, тов. Сталин развернул в полной мере ленинское учение о возможности победы социализма в одной, отдельно взятой стране и, вместе с тем, о возможности построения полного социалистического общества в СССР. При этом тов. Сталин показал, каким крупнейшим шагом вперед в развитии марксизма, применительно к современному периоду капитализма, является это ленинское учение и вооружил нашу партию ясной перспективой в борьбе за коммунизм, без чего нет и не может быть победоносной борьбы за построение социалистического общества в СССР. Тов. Сталину принадлежит историческая заслуга всестороннего обоснования и развития этих великих идей ленинизма, осветивших немеркнущим маяком весь исторический путь борьбы коммунизма за полную победу над капитализмом.

Не буду останавливаться на других вопросах теоретического развития ленинизма в работах тов. Сталина. Упомяну лишь, что сюда относятся такие крупнейшие из них: индустриализация СССР, как основа победы социализма; коллективизация многомиллионной массы крестьянских хозяйств, причем, на первой стадии, на основе артели; подъем культурно-технического уровня рабочего класса до уровня работников инженерно-технического труда, как предпосылка уничтожения при коммунизме противоположности между трудом умственным и трудом физическим; всемерное укрепление социалистического государства, находящегося в окружении капиталистических стран, для обеспечения окончательной победы коммунизма над капитализмом; обеспечение руководства коммунистической партии в советском государстве с установлением соответствующих форм в их взаимоотношениях. Не приходится уже повторять, что тов. Сталин не только лучше всех других понял, но и развил ленинские идеи о том, что наше время требует для успешной борьбы рабочего класса за коммунизм создания революционной партии нового типа — типа большевистской партии.

Созданная под руководством тов. Сталина всем известная «История ВКП(б)» является не просто историей крупных событий и славных дел нашей партии, — она является теоретическим обобщением важнейшего исторического периода и ценнейшим вкладом в науку марксизма-ленинизма, без овладения которым нельзя по-настоящему идейно вооружиться для дальнейшей борьбы за дело коммунизма в СССР, за дело коммунизма в целом.

История большевистской партии, вместе с тем, показывает, что только такая партия могла родить и выковать таких великих вождей, как В. И. Ленин, как И. В. Сталин.

2. СТАЛИН, КАК ВОЖДЬ СССР

Как вождь ВКП(б), тов. Сталин, вместе с тем, и вождь Союза Советских Социалистических Республик. Это вполне естественно, так как нашей партии принадлежит руководящая роль в советском государстве, осуществляющем диктатуру рабочего класса на основе союза с трудящимся крестьянством.

Роль тов. Сталина, как вождя СССР, заслуживает специального внимания. Особенно потому, что в отличие от партии, которая является добровольной организацией авангарда трудящихся и потому по выражению Ленина — «партия есть высшая форма классового объединения пролетариев», государство диктатуры рабочего класса — организация, охватывающая всю массу населения с его существующими еще классовыми различиями и притом в порядке обязательного подчинения всех граждан страны воле государственной власти, представляющей, в лице стоящего у власти рабочего класса, интересы и волю большинства народа. Из этого видно, во-первых, насколько важное и прямо решающее значение имеет руководство партии государственной организацией и, во-вторых, необходимость особых форм этого руководства, в соответствии с периодом и с самим характером отдельных отраслей государственной работы. Давая сокрушительный теоретический отпор троцкистско-зиновьевско-бухаринской фальсификации ленинизма, по которой диктатура рабочего класса упрощенчески отождествлялась с «диктатурой партии», тов. Сталин дал классически-марксистскую разработку вопроса о партии и рабочем классе в системе диктатуры пролетариата. В особенности, здесь следует сказать о знаменитой статье «К вопросам ленинизма».

Однако, даже все написанное тов. Сталиным лишь небольшая часть того, что сделано им для партии и трудящихся в беседах, встречах и совещаниях для идейного освещения коренного вопроса революции, вопроса о задачах социалистического государства. К этому надо добавить, что его, с внешней стороны не всегда заметное, а на деле активнейшее участие во всех государственных делах сказывается во всем на каждом шагу.

Известна исключительная роль тов. Сталина в самом образовании Союза Советских Социалистических Республик.

Больше всех тов. Сталин поработал над созданием из недостаточно объединенных советских республик крепкого своим политическим единством Советского Союза и над составлением его первой конституции. Этим был заложен фундамент мощного советского государства, основанного на великой дружбе советских народов.

Нынешняя конституция СССР получила в народе имя «сталинской конституции». Этим отмечено не только имя творца ее проекта, но и подчеркнута, под каким знаменем Советский Союз пришел к тем великим победам, которые записаны в нашей конституции. Эта конституция закрепила широкие демократические права национальностей, входящих

в многонациональный Советский Союз, и, вместе с тем, упрочила СССР, как единое социалистическое государство, являющееся прообразом братского сотрудничества народов всего мира.

Не случайно и то, что после победы Октябрьской Революции тов. Сталин стал народным комиссаром по национальным делам. Наладить сотрудничество, а, значит, и доверие между народами, среди которых русские были в течение веков господствующей нацией, а все другие национальности находились в угнетении, а то и прямо на положении колоний, — было нелегким делом. Тов. Сталин блестяще справился со своей задачей, — справился непреклонной борьбой с пережитками великодержавного шовинизма и настойчивой работой в среде представителей угнетавшихся в старой России национальностей над созданием доверия и дружеских отношений между всеми народами СССР.

Это стало возможным потому, что тов. Сталин и в этом деле, и в разрешении национального вопроса, шел по ленинскому пути. Еще задолго до революции им, наряду с Лениным, были теоретически разработаны принципиальные основы национального вопроса с точки зрения марксизма. Его брошюра «Марксизм и национальный вопрос» (1913 год) по праву относится к числу основных работ по марксистской теории. По этой работе видно, что уже тогда ее автор сложился, как крупнейший теоретик марксизма. Понятно поэтому, что наша политика по национальному вопросу уже давно известна, как «ленинско-сталинская национальная политика».

После этого понятно, что не только партия, но и народы всей нашей страны видят в тов. Сталине своего вождя — вождя СССР.

Под руководством Ленина тов. Сталин был главным организатором октябрьского восстания, положившего начало власти советов. После победы Октября тов. Сталин был основным строителем Красной Армии, отстоявшей на основных фронтах гражданской войны под его непосредственным руководством существование Советского государства от интервенции со стороны империалистических держав. За все истекшие годы он был вдохновителем всей работы по укреплению мощи Красной Армии, как решающей гарантии государственной независимости СССР. Благодаря всему этому наше государство окончательно окрепло и ему не страшны никакие покушения извне.

Под руководством тов. Сталина партия в основном уже построила социалистическое общество, чего еще не смог осуществить Ленин — основоположник СССР. Создана мощная, неуклонно растущая индустрия, оснащенная богатой и передовой техникой, и выросли кадры людей, овладевших техникой, которых раньше было так мало и которые, в лице стахановцев и продолжателей стахановского дела, составляют теперь огромную силу и показывают все новые чудеса социалистическо-сознательного труда. Перестроена деревня с ее прежним океаном мелких хозяйств на новых началах — создано колхозное хозяйство с его огромными возможностями и дан путь к мощному подъему всех отраслей сельского хозяйства. Коренным образом улучшены материальные и культурные условия жизни рабочих, крестьян и широких слоев интеллигенции. Культура народов, наука, литература, искусство, освобожденные от материальных пут и отвратительного прислужничества богатым, впервые в мировой истории получили возможность своим творчеством служить в полной мере народу, служить расцвету его свободной, счастливой жизни.

Кто не знает, какую вдохновляющую и организующую роль во всем этом сыграли «сталинские пятилетки» и личная инициатива тов. Сталина, как в крупнейших делах хозяйственного и культурного строительства, так и в «текущих» повседневных делах и заботах об улучшении ра-

боты наших организаций, вплоть до самых малых. С инициативой и активнейшим участием тов. Сталина связано всё сколько-нибудь существенное, что за эти годы партия и правительство построили и строят в СССР, в первой стране социализма.

Тов. Сталин сделал исключительно много в деле создания и роста СССР, как многонационального государства с его расцветом национальных культур, — крепкого братским сотрудничеством и дружбой народов. Один факт существования такого государства, как неуклонно растущий хозяйственно, культурно и политически Советский Союз, — один этот факт предрешает недолговечную судьбу капиталистического мира с его политикой разжигания национальной вражды и невыносимым колониальным гнетом для многих народов, с его преступными империалистическими войнами, терзающими народы ради корыстных интересов правящих кругов буржуазии.

Под руководством тов. Сталина мы победоносно громили врагов народа, чистили и будем чистить государственный аппарат от вражеских, шпионских и вредительских элементов. Известно, что этого рода меры во многом улучшают работу наших органов, расчищают путь к выдвижению свежих, честных и сознательных кадров работников, укрепляют наше государство. Большевистскую бдительность в отношении врагов, проводимую не на словах, а на деле, мы считаем лучшим показателем боеспособности и зрелости наших сил, нашей партии и государства.

С инициативой и руководящим участием тов. Сталина связаны и все наши решения в области внутренней и внешней политики, обеспечившие народам Советского Союза спокойствие, длительный мир и международный авторитет СССР.

В Советском Союзе установилась замечательная близость между коммунистами и «беспартийными большевиками», число которых быстро растет, как среди рабочих и крестьян, так и среди интеллигенции. Таков один из величайших успехов нашей партии за последние годы.

Произошло большое сближение также и между народами СССР. Несмотря на всю разницу в их историческом развитии и в их быту, победа социализма и создание в СССР основ социалистического общества, освобожденного от вековой эксплуатации человека человеком и дающего правильное сочетание интересов народов в деле их общего экономического и культурного подъема, обеспечивают растущее у всех на глазах братское сближение между советскими народами и неограниченные возможности для дальнейших успехов СССР.

Морально-политическое единство нашего общества, в котором каждый народ свободен в устройстве своей жизни и все народы вместе помогают друг другу в неуклонном движении вперед, к счастливой жизни народов СССР, — таков славный итог роста и преобразования нашей страны под руководством партии Ленина — Сталина. Вождем и знаменем этого единства народов, вождем народов СССР, как это знают трудящиеся всего мира, является великий продолжатель дела Ленина — наш Сталин, вокруг которого сплочена наша партия, советские народы, все лучшее в мировом освободительном движении.

* * *

В вожде большевизма, в вожде народов СССР рабочие всех стран видят, естественно, и вождя мирового коммунизма. И в этом тов. Сталин — достойный продолжатель Ленина.

Советский Союз воплотил в жизнь учение о коммунизме. СССР самым фактом своего существования, успехами своей борьбы за пол-

ную победу нового общества, сделал бесконечно много для дела коммунизма. Это лучше всех понимает тов. Сталин, который не знает усталости там, где дело идет об обеспечении новых и новых успехов СССР.

Коммунистам приходится нередко преодолевать большие трудности, чтобы найти разгадку и объяснить массам тот или иной новый поворот в происходящих событиях, так как капиталистическое общество поставило себе на службу всё и всех, чтобы скрыть или по крайней мере извратить смысл «неприятных» для него и все нарастающих событий. С большим трудом, наперекор неисчислимым трудностям, прокладывает себе путь вперед, путь к полной победе, учение коммунизма.

Так было до тех пор, пока наш народ не пробил себе выход к новой жизни и пока он, как передовой отряд среди современных народов, не совершил Октябрьской революции и не построил социалистического общества на славу и на радость трудящихся и угнетенных всего мира. С этих пор положение в корне изменилось. С этого времени быстро растет надежная база всего дела коммунизма и, главное, в рабочем классе и среди всей массы трудящихся и угнетенных капиталом неуклонно зреет вера в свою близкую победу.

Советский Союз показывает всем своим развитием, ростом сил и своими неограниченными возможностями в устройстве светлой жизни для трудящихся, в чем сила коммунизма, в чем путь трудящихся к полной победе. Советский Союз наглядно показывает все великое значение организующей социалистическое общество силы — большевистской партии и значение творческой работы ее великих вождей — В. И. Ленина и И. В. Сталина.

Ленин был вождем большевистской партии, социалистической революции, Советского Союза. Тов. Сталин — достойный продолжатель великих дел В. И. Ленина. Вот почему тов. Сталин окружен таким доверием и любовью трудящихся.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ ГИСТАМИНА В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

В. М. Боровская

Из отдела физиологической химии (зав.—проф.
С. Я. Капланский) ВИЭМ

В биологической и медицинской литературе за последние 25—30 лет гистамин занимает одно из первых мест. Биохимики, патологи, фармакологи и врачи-клиницисты различных специальностей проявили и продолжают проявлять к гистамину чрезвычайно большой интерес. Чтобы убедиться в этом, достаточно взглянуть на накопившуюся о гистамине литературу. Гистамин был открыт Windaus в 1907 г., но был описан им только как неизвестное до тех пор соединение. Значения его для животного организма в то время еще никто не подозревал. Несколько лет спустя Ackermann и Kutschner (1910) и независимо от них Barger и Dale открыли гистамин в вытяжке спорыньи, и Ackermann получил его из гистидина в результате воздействия бактерий. Только после этого началось испытание биологического действия гистамина, и в этом направлении было сделано несколько важных наблюдений. Литература о гистамине быстро начала расти. Действию гистамина стали приписывать самые разнообразные физиологические и патологические процессы. Гистамин считали активным началом не только спорыньи (когда во время империалистической войны в Англии ощущался недостаток спорыньи, то фармакологи предлагали заменить ее легко добываемым гистамином), но и гормонов мозгового придатка. Однако и тогда еще никто не подозревал, что гистамин является нормальной и широко распространенной составной частью животных тканей. Только с тех пор как Lewis и его сотрудники [Lewis и Harmer (1926) и Lewis и Grant (1924)] нашли «Н-подобные вещества» в коже, а в лаборатории Dale было доказано, что при помощи самых осторожных, по возможности не повреждающих ткани методов можно экстрагировать и идентифицировать гистамин из свежих животных тканей, стало возможно представить себе его значение для местной регуляции кровоснабжения и для различных других физиологических процессов. Это относится, следовательно, к 1926—1929 гг., а уже в 1930 г. о гистамине выходит немецкая монография Feldberg и Schilf объемом свыше 550 страниц, охватывающая несколько сот работ. В том же году в «Ergebnisse der Physiologie» (Küpper, 1930) помещен обзор о гистамине монографического характера. В 1931 г. выходит английский обзор, тоже почти монография (Best и McHenry), в 1935 г.—новая монография (французская) Delherme и Gajdos, в 1936 г.— обзор монографического характера Dale и Gaddum, в 1937 г.— монография Fiessinger и обзор Zipf в «Ergebnisse der Hygiene», следовательно, тоже почти монография, в 1938 г.— монография Ungar. В этот перечень не вошли мелкие обзоры в периодических журналах, каковые появляются на разных языках по несколько в год.

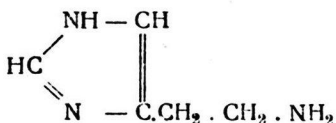
Причина этого интереса к гистамину, вероятно, в значительной мере объясняется тем, что сведения о гистамине полны трудно примиримых противоречий. Гистамин обладает чрезвычайно силь-

ным биологическим действием. Уже в малых дозах — от 0,5 до 1,0 мг — он проявляет свое действие на человека; нескольких тысячных миллиграмма достаточно, чтобы вызвать у животного смертельный коллапс, а в животном эксперименте работают с сотыми и даже тысячными долями гамма, т. е. с миллионными долями миллиграмма; в то же время гистамин является постоянной составной частью животных клеток, причем содержится в них в таком количестве, какого совершенно достаточно, чтобы вызвать тяжелый и даже смертельный коллапс. Зная, что гистамин является нормальной составной частью животных клеток, мы не можем, однако, сказать ничего достаточно определенного ни о том, как он образуется, ни о том, в каком виде он в клетках содержится. Точно так же остается неясным, почему, находясь в тканях, гистамин совершенно безвреден и почему он внезапно начинает проявлять действие; почему количество его вдруг увеличивается и разыгрываются разнообразные патологические процессы. Неизвестно также, какие условия благоприятствуют этой активности и что при этом происходит: освобождается ли гистамин из клеток, где он находится в каком-то неактивном состоянии, или образуется вновь из какой-то другой составной части тканей. Если бы имелись более точные сведения о его происхождении, об условиях, делающих его активным, то, может быть, возможно было бы с этими условиями бороться. Весьма мало известно также о дальнейшей судьбе гистамина в организме, хотя, вероятно, практически было бы весьма важно уметь создавать условия, благоприятствующие его разрушению, когда он появляется в избытке. Таким образом, вопросы о происхождении гистамина в организме, о месте и о форме его отложения, когда организм здоров, об условиях, нарушающих установившееся равновесие, имеют не только теоретический интерес, но и большое практическое значение. Последнее тем более, что, учитывая его значение для многих физиологических процессов и приписывая ему — с большим или меньшим основанием — большую роль в ряде патологических состояний, врачи пытаются широко применять его в клинике не только с диагностической, но и с терапевтической целью, причем именно в последнем направлении было сделано много необоснованных и слишком поспешных выводов.

В первую очередь необходимо остановиться на вопросе об обмене гистамина: об источниках его в организме, форме, в которой он находится в тканях, и о путях его введения.

Для того чтобы подойти к вопросу об образовании гистамина в животном организме, необходимо вкратце остановиться на его химическом строении и способах его получения в условиях опыта.

В химическом отношении гистамин принадлежит к группе соединений, для которых характерно присутствие пятичленного гетероциклического кольца — имидазола. Это кольцо содержит 2 атома азота, между которыми имеется атом углерода; каждый из этих атомов азота связан в свою очередь еще с одним атомом углерода.



Это кольцо называется также глиоксалином, ввиду того что некоторые производные имидазола могут образоваться из углеводов. Из моносахаридов, гексоз или пентоз при стоянии в водноаммиачном

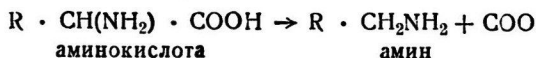
растворе в присутствии гидрата окиси цинка выделяются цинковые соединения 4,5-метилимидазола или диметилимидазола. Образование этих оснований проще всего объяснить таким образом, что виноградный сахар распадается сначала на глицерин альдегид, который затем переходит в метилглиоксаль и молочную кислоту. Из метилглиоксала, формальдегида и аммиака может образоваться метилимидазол. Если в реакции вместо формальдегида участвует ацетальдегид, то образуется диметилимидазол. В основе этих реакций, следовательно, лежит процесс, который в 1858 г. привел Debus к синтезу имидазола из глиоксала и аммиака. При стоянии в водном растворе глиоксаль расщепляется с образованием формальдегида, который вступает в реакцию с неизменным глиоксалом и аммиаком и дает описанное выше кольцо. Это один из путей для синтеза производных имидазола.

К производным имидазола относятся также пуриновые тела, производные гидантоина и близкие им гликоциамины. Не исключена возможность, что между этими часто встречающимися в природе производными имидазола имеется генетическая связь. Возможно, что гидантоины и глюкоциамидины близки к производным гистидина, являясь либо материалом для их образования, либо продуктом их распада. О способности гистидина служить в животном организме источником пуриновых оснований имеется довольно большая литература. Askroyd и Hopkins (1916), работая с молодыми крысами, нашли, что исключение из пищи гистидина и аргинина ведет к уменьшению выделения аллантаина на 40—50%. В опытах на взрослых людях Lewis и Doisy (1918), однако, не обнаружили какого-либо влияния уменьшения или увеличения количества гистидина и аргинина в пище на количество выделяемой мочевой кислоты. Harding и Young (1919) из своих опытов на щенятах сделали вывод, что аргинин в большей степени, нежели гистидин, повышает выделение аллантаина и мочевой кислоты. Rose (1921) подверг эту работу критике, а затем совместно с Cook (1925), повторив эксперименты Askroyd и Hopkins, нашел, что у молодых крыс, находящихся на обычной пище, гистидин может служить источником аллантаина и аргинин его в этом отношении не заменяет. В то же время György и Thannhauser (1929) провели ряд наблюдений на 4-8-месячных детях: введение гистидина не оказывало никакого влияния на экскрецию мочевой кислоты. Наконец, Crandall и Young (1938), работая с щенятами, нашли, что белок, богатый гистидином, повышает экскрецию мочевой кислоты и аллантаина, и считают, что гистидин служит материалом для синтеза пуринов.

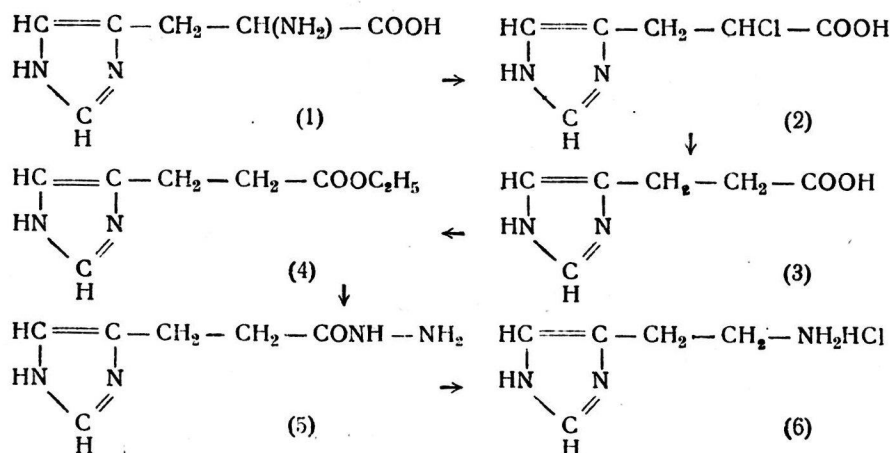
Гистамин сам является β -имидазолилэтиламином, иначе его можно обозначить также (согласно сказанному выше о происхождении имидазола) 4- β -аминоэтилглиоксалином. Непосредственным источником гистамина в природе служит гистидин, почему его обычно и называют гистамином. Слово гистамин есть по существу только сокращенное «амин из гистидина». Таких аминов, образовавшихся из соответствующих аминокислот, известно много: аргинину соответствует агматин, фенилэтилаланину — фенилэтиламин, лизину — кадаверин, орнитину — путресцин, лейцину — изоамиламин, тирозину — тирамин, триптофану — триптамин, цистину — цистамин и т. д. Все эти соединения, называемые, по предложению Guggenheim (1924), также протенногенными, или биогенными аминами, имеют характер оснований вследствие того, что с углеводородным остатком связана одна или несколько аминогрупп.

Биогенные амины образуются из аминокислот путем декарбоксии-

лирования последних. Процесс этот можно изобразить следующим образом:



Для превращения в гистамин гистидин, следовательно, должен декарбоксилироваться. Это возможно химическим, фотохимическим и биологическим путем (в результате воздействия бактерий или животных тканей). Химическим путем, однако, гистидин декарбоксилировать трудно. Windaus и Vogt в 1907 г. (1. с.) шли очень сложным путем. Они сначала превратили гистидин при помощи азотно-кислого натрия и соляной кислоты в α -хлоро- β -иминазолилпропионовую кислоту, которая восстанавливалась в β -иминазолилпропионовую кислоту. Последняя эстерифицировалась, а эфир превращался в гидрацид. Амилнитрат и хлористый водород в спиртовом растворе превращают гидрацид в ацид и уретан. Гидролиз уретана с концентрированной соляной кислотой дает солянокислый гистамин.



Синтез Виндауса и Фогта

В 1911 г. Ewins и Рупан сделали попытку получить гистамин из гистидина путем непосредственного декарбоксилирования. Они нагревали гистидин в запаянных трубках при температуре до 270°, причем выход составлял 1% и даже меньше. Прямое нагревание монобензойного производного гистидина с последующим гидролизом давало выход в 10—20%. Несколько больший выход получается при нагревании гистидина с концентрированной соляной кислотой, 20% серной кислотой или расплавленным сернокислым калием при 265—270°. Dakin (1916) окислил гистидин хлорамином и получил цианметилглиоксалин, который посредством алкоголята натрия может быть восстановлен в гистамин.

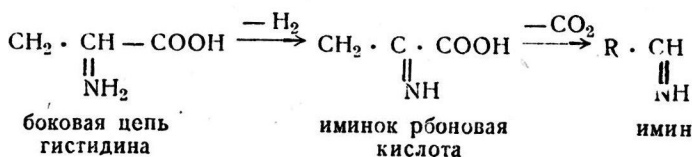
Недавно был описан совершенно другой путь химического получения гистамина из гистидина. Этот путь представляет особый интерес, поскольку все вещества, входящие в реакцию, имеются в животном организме и весь процесс может служить моделью того, что происходит *in vivo*. Этот путь заключается в воздействии на гистидин окислительно-восстановительных систем. Реакция гистидина с аскорбиновой кислотой была описана Holtz (1937) и совершенно независимо от него также Edlbacher и его сотрудниками (1937).

Гистидин, так же как и аргинин, занимает в животном организме несколько особое положение. Как известно, нормальное расщепление большинства аминокислот совершается путем окислительного «дезаминирования», причем образуются соответствующие кетокислоты, которые в дальнейшем декарбокксилируются и расщепляются по законам β -окисления. Ферменты, осуществляющие это расщепление аминокислот, локализованы преимущественно в почках, печени и слизистой кишечника. В отличие от описанного процесса для обоих гексоновых оснований — гистидина и аргинина — имеются особые условия. В частности, гистидин подвергается не окислительному, а гидролитическому дезаминированию. Это дезаминирование производится ферментной системой, впервые описанной Edlbacher (1926—1934), найденной им в печени и названной гистидазой. Относительно недавно итальянские авторы Borghi и Tarantino (1938) на или энзим, расщепляющий гистидин, также в коже [они же в дальнейшем (1939) нашли в коже также энзим, расщепляющий аргинин]. Идентичны ли обе «гистидазы» и образуются ли при воздействии их на гистидин одни и те же продукты, еще неизвестно. При воздействии гистидазы Edlbacher на гистидин имидазольное кольцо раскрывается и отщепляется азот. Таким путем из гистидина образуется ряд неустойчивых промежуточных продуктов, строение которых еще не установлено. *In vitro* удается получить из этих продуктов оптически активную глютаминую кислоту. Весьма вероятно, что расщепление гистидазой *in vivo* также ведет к образованию глютаминовой кислоты. Как еще в 1922 г. показал Kotake, при введении животному очень больших количеств гистидина часть его превращается в имидазолакриловую кислоту (уроканиловую кислоту). Kiyokawa (1931) вводил кроликам под кожу l-гистидин и тоже находил в моче β -имидазолилакриловую (уроканиловую) кислоту; интересно, что d-гистидин и dl-гистидин при тех же условиях расщеплению в организме не подвергаются, а выделяются неизмененными в моче.

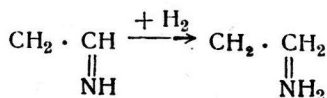
Аналогичное расщепление было описано, как было указано, Edlbacher, а также Holtz, в пробирке при воздействии на гистидин аскорбиновой кислоты и других окислительно-восстановительных систем (тиогликолевой кислоты, цистина, глютатиона). По Edlbacher, аскорбиновая кислота ускоряет расщепление гистидина тканью печени. Holtz воспроизвел ту же реакцию без посредства животных тканей. Если к l-гистидину в пробирке прибавить аскорбиновую или тиогликолевую кислоту, то в присутствии кислорода происходит расщепление имидазольного кольца с освобождением аммиака. Если реакция смеси кислая, то распад молекулы гистидина ведет к появлению аммиака, который перегоняется уже при прибавлении соды, а также неустойчивого азотсодержащего вещества, из которого при прибавлении едкой щелочи может получиться еще такое же количество аммиака, какое было получено раньше (при прибавлении соды). Найденное количество аммиака соответствует, следовательно, двум различным атомам азота, входящим в состав молекулы гистидина, причем по крайней мере один из этих атомов азота происходит из имидазольного кольца. Если опыт идет при нейтральной или щелочной реакции, то количество аммиака, полученное при перегонке с содой, больше, чем половина всего аммиака. Этот избыточный аммиак происходит из боковой цепи, что подтверждается появлением углекислоты в количестве, соответствующем избыточному аммиаку. При действии на гистидин перекиси водорода и озона отщепляются все три атома азота, причем два атома можно получить уже при перегонке с содой, а третий — только при перегонке

с натронной щелочью. При этих реакциях получается также некоторое количество гистамина. В отношении хода этой реакции можно предположить (для системы гистидин — сульфгидрильные соединения), что первым этапом является дегидрирование гистидина в аминокарбоновую кислоту вследствие воздействия окислительно-восстановительной системы или, точнее, вследствие воздействия пероксидоподобного органического продукта аутоокисления этой системы в присутствии кислорода воздуха. При этом перекись превращается обратно в исходную форму, т. е. в SH-соединение. Образовавшаяся одновременно перекись водорода окисляет последнюю в дисульфидную форму и тем самым устраняет ее из реакции. В дальнейшем происходит спонтанное декарбоксилирование иминокислоты в имин, который затем восстанавливается еще имеющимися в редуцированной форме частями цистеина в гистамин.

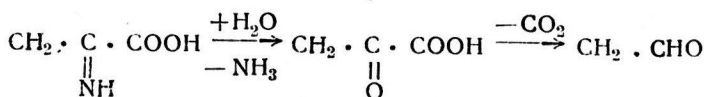
Сокращенно эту реакцию можно изобразить следующим образом:



Этот имин затем может гидрироваться в амин:



Однако гистамина при этом образуется очень мало — не более $\frac{1}{5000}$ части теоретически возможного количества. В опытах Holtz при воздействии 25 мг цистина на 200 мг монохлоргидрата гистидина образовалось 20 γ гистамина, в то время как теоретически из 200 мг гистидина может образоваться около 115 мг гистамина. Это объясняется тем, что изображенный выше ход реакции не только не является закономерным, но, наоборот, этим путем превращается только небольшая часть гистидина, тогда как все основное количество его либо не декарбоксилируется в имин, а сразу дезаминируется и превращается в кетокислоту, которая в свою очередь декарбоксилируется в альдегид:



либо образовавшийся путем декарбоксилирования иминокарбоновой кислоты имин все же не гидрируется в гистамин, а подвергается гидролизу и дезаминированию. Таким образом, лишь очень небольшая часть гистидина превращается в гистамин.

При воздействии на гистидин цистеина или тиогликолевой кислоты образуется несколько больше гистамина, чем при воздействии аскорбиновой кислоты. Это объясняется тем, что первичные продукты окисления цистеина и тиогликолевой кислоты — цистин и дитиогликолевая кислота — отличаются значительно большей стойкостью, чем первичный продукт окисления аскорбиновой кислоты. Эти серо-

содержащие системы имеют очень высокий отрицательный окислительно-восстановительный потенциал и обладают соответственно сильным восстанавливающим действием.

Выше было указано, что все вещества, участвующие в этой реакции, имеются в животном организме и что в последнем, возможно, происходят аналогичные изменения гистидина. Так, ткани содержат много сульфгидрильных соединений, и, в частности, кожа содержит весьма много глутатиона, доходящего до рогового слоя. Так как животный организм обладает дегидрирующими ферментами, действующими не только в присутствии кислорода, как сульфгидрильная система, но также и в анаэробных условиях, то, по всей вероятности, указанное выше свойство сульфгидрильных соединений особенно важно не в первой фазе реакции дегидрирования гистидина, а для дальнейшего хода реакции, следующего за дегидрированием: присутствие сильных восстановителей может, вероятно, ограничить процесс дезаминирования в пользу декарбок্সилирования, так что относительно большая часть аминокислоты будет превращена в имин. В пользу этого говорят, например, опыты Мейергофа, в которых дезаминирующее действие печеночной ткани оказывалось значительно более слабым при недостатке кислорода и особенно в атмосфере азота. И, далее, присутствие окислительно-восстановительной системы с высоким отрицательным потенциалом могло бы содействовать тому, что хотя бы часть образовавшегося имина была гидрирована в амин вместо того, чтобы количественно перейти в альдегид (гидролитическое отщепление аммиака).

Оба оптически активные препарата гистидина дают с аскорбиновой кислотой одинаковые результаты; следовательно, действие последней не отличается никакой оптической специфичностью.

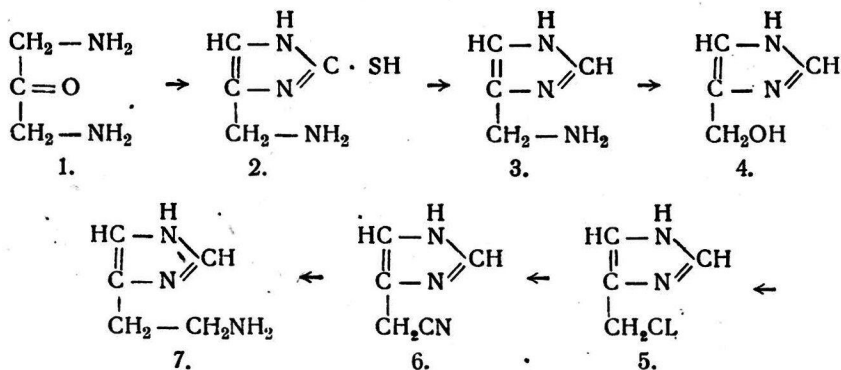
Надо отметить, однако, что получить при описанных условиях гистамин удалось только Holtz; ни Abderhalden (1938), ни Edlbacher (l. c.) не удалось воспроизвести его опытов. Holtz (l. c.), разбирая причины этих неудач обоих авторов, указывает, что отрицательный результат опытов Abderhalden объясняется недостаточным снабжением кислородом, а неудача Edlbacher — несколькими моментами: неправильным соотношением между количеством гистидина и количеством аскорбиновой кислоты, присутствием железа и слишком продолжительным пропуском кислорода.

В то же время Holtz (l. c.) сам подтвердил как свои результаты, так и правильность своих предположений о ходе реакции, ведущей к превращению гистидина в гистамин: прибавляя к раствору гистидина палладий и пропуская поочередно струю кислорода и струю водорода, он получал гистамин.

Реакция между гистидином и аскорбиновой кислотой сопровождается резким потемнением жидкости.

Таковы химические способы получения гистамина из гистидина. Для нас небезразличен вопрос, можно ли получить гистамин из какого-либо другого материала. В том же 1911 г. Рупан воспользовался для синтеза гистамина описанной Wohl и Marchwald (1899) реакцией, ведущей от аминокетонов к производным имидазола. Имидазольное кольцо образуется в этом процессе при нагревании диаминацетона с роданистым калием, причем получается 2 тиол-4 (или 5)-аминометилимидазол. Это соединение окисляется азотной кислотой в аминометилимидазол, причем освобождающаяся азотная кислота ведет к образованию гидроксиметиламидазола. При воздействии пятихлористого фосфора из него получается хлорометилимидазол, который с цианистым калием дает цианометилимидазол. Восстанов-

ление натрием и алкоголем ведет к образованию гистамина. Этот процесс дает 29% теоретического выхода.



Лучшие результаты получили Koessler и Hanke (1918), которые видоизменили конец этого процесса. Восстановление цианметилимидазола производилось тоже этилатом натрия и гистамин извлекался из щелочной смеси амилловым спиртом и затем разведенной соляной кислотой. Благодаря экстракции амилловым спиртом Koessler и Hanke получили до 50–55% теоретического выхода.

Следующий способ получения гистамина — фотохимический. Исходным материалом в этом случае служит опять-таки гистидин. Изменения, происходящие в гистидине при облучении, несколько иные, чем при воздействии аскорбиновой и тиогликолевой кислоты: отщепляются не два, а все три атома азота, причем два атома азота перегоняются уже с содой, а третий — только при прибавлении натральной щелочи. Происходит отщепление также и углекислоты, притом в количестве, соответствующем $\frac{1}{3}$ всего отщепленного аммиака. Это доказывает, что в этих условиях происходит также декарбоксилирование гистидина (Szendrő 1911, Holtz, 1937).

Получение *in vitro* гистамина из гистидина в результате воздействия ультрафиолетовых лучей было описано Ellinger еще в 1928 г.; полученный продукт он исследовал биологическими способами. В 1934 г. Holtz подтвердил его данные, причем ему удалось изолировать гистамин из продуктов облучения и идентифицировать его путем анализа золотой и платиновой соли, а также путем определения точки плавления различных солей. Выход больше, если облучение происходит в щелочном растворе и в анаэробных условиях, чем в кислой среде и в присутствии кислорода, но даже при соблюдении наиболее благоприятных условий выход не превышает 1%. Было высказано предположение, что содержание гистамина в облученном продукте уменьшается вследствие того, что часть только что образовавшегося гистамина вновь разрушается теми же ультрафиолетовыми лучами. Ellinger (l. c.) доказал правильность этого предположения, облучая чистую соль гистамина и подвергая биологическому испытанию полученный продукт.

Работа Ellinger привлекла огромное внимание. Механизм фотобиологического эффекта на живом организме еще далеко не выяснен и до сих пор. Приписать этот эффект появлению — под влиянием облучения — нового вещества, обладающего мощным и многообразным биологическим действием, было очень заманчиво. Собственно, образование в коже гистаминоподобных веществ было доказано еще Lewis (l. c.) в его работах о происхождении классической три-

ады; Lewis считал, что под влиянием самых разнообразных раздражителей в коже освобождаются вещества, которые он, не имея еще в руках точной методики идентификации гистамина, с осторожностью ученого называл гистаминоподобными. Фотобиологи и фототерапевты, а также и физиотерапевты вообще, таким образом, уже с 1927 г. говорят о появлении в коже гистаминоподобных веществ под влиянием применяемых ими процедур. Работ этих очень много как иностранных, так и советских; последняя работа Срибнера о появлении в диализате кожи после бальнеологических процедур ацетилхолина и гистамина относится к 1938 г. Но, конечно, было очень соблазнительно предположить — по аналогии с фотохимическим образованием гистамина из гистидина, — что под влиянием ультрафиолетовых лучей такое же превращение имеет место в коже. Однако против этого предположения было выставлено много возражений и гипотеза эта не может считаться доказанной; больше данных говорит за то, что при облучении кожи, так же как после других раздражений, сопровождающихся развитием кожной тр ады, имеет место не образование вновь, а «освобождение» гистамина. Попытки доказать обратное, т. е. прижизненное превращение в коже гистидина в гистамин, не прекращаются, однако, и поныне. Новый толчок этим попыткам был дан цитированными выше работами Holtz о значении сульфгидрильных соединений для этого превращения. Эти работы были сопоставлены с результатами, полученными Wels с сотрудниками (1937, 1933), показавшими в ряде исследований, что глютацион содержится в коже в большом количестве, причем доходит до рогового слоя, и что под влиянием облучения ультрафиолетовыми лучами этот глютацион, несомненно, изменяется. Отсюда был сделан вывод, что глютацион кожи содействует превращению гистидина в гистамин (Albus и Feldermann, 1933, и др.).

Следующий путь получения гистамина из гистидина — посредством бактериального энзима. Этот путь и сейчас еще остается наиболее простым и дешевым. Однако бактериального энзима пока выделить не удалось, так что приходится работать с живыми культурами. Декарбоксилирующее действие бактерий было открыто Akkermaп в 1910 г.; 2 года спустя Mellanby и Twort (1912) сообщили, что им удалось выделить гистаминогенные микробы из слизистой кишок, а также из содержимого кишечника. Присутствие гистамина в слизистой кишок было обнаружено еще раньше Barger и Dale (1911). Поскольку выделенные Mellanby микробы принадлежат к кишечно-тифозной группе и являются постоянными обитателями кишечника, Mellanby высказал предположение, что этот найденный Barger гистамин является продуктом декарбоксилирования гистидина тут же на месте. Почти одновременно из кишечного содержимого были изолированы еще другие микробы, способные декарбоксиллировать гистидин (Berthelot и Bertrand, 1912).

Это открытие в свое время возбудило огромный интерес и вызвало к жизни большую литературу. Возникло предположение, что многие патологические процессы, приписываемые кишечной интоксикации, отравлению «кишечными ядами» без сколько-нибудь конкретного содержания этого понятия, на самом деле объясняются образованием в кишечнике гистамина в результате усиленного размножения гистаминогенной флоры с последующим всасыванием образовавшегося гистамина. Аналогичное происхождение имеют, по всей вероятности, и другие биогенные амины. Ряд биологически весьма активных веществ, получивших название птомаинов, был выделен первоначально из гниющего мяса. Многие из этих птомаи-

нов при более тщательном изучении оказались аминами, образовавшимися в кишечнике из соответствующих аминокислот путем декарбоксилирования. Выше уже были перечислены некоторые из этих аминов. Наиболее известны кадаверин, соответствующий лизину, и путресцин, образующийся из диаминовалериановой кислоты. Точно так же образуются тирамин из тирозина, триптамин из триптофана и цистамин из цистина. Из них тирамину за последнее время тоже уделяют много внимания, так как он повышает кровяное давление и его считают причиной гипертонии, развивающейся при поражениях почек. Большую серию работ посвятили этому вопросу Koessler и Hanke (1919, 1921, 1924, 1928). Они доказали, что кишечная флора не только декарбоксилирует аминокислоты, но и дезаминирует их, причем образуются соответствующие кетокислоты, несравненно менее активные, чем амины. Так, например, из гистидина при дезаминировании образуется имидазолилпропионовая кислота. Для дезаминирования необходима слабощелочная среда; декарбоксилирование происходит только при кислой реакции. То же получили и Sasaki (1912, 1914, 1917), а также Arai (1921): уже при слабощелочной реакции образование амина отступает на второй план перед образованием оксикислоты (см. также ниже работу Eggerth). Кроме того, для декарбоксилирования необходимо, чтобы среда содержала азотистые соединения и углеводы. Если первых нет, то гистидин не изменяется или дезаминируется. В отсутствие углеводов происходит расщепление имидазольного кольца. Удалось установить, далее, что декарбоксилирование гистидина и декарбоксилирование тирозина производятся разными бактериями. Из 223 микробов, исследованных Hanke и Koessler, 94 принадлежали к кишечнотифозной группе; среди них имелись гистаминообразователи, но не было ни одного тираминогенного штамма. Наоборот, из 129 микробов, не принадлежавших к кишечной группе, ни один не продуцировал гистамина, а 5 штаммов (все 5 стрептококки) продуцировали тирамин. До сих пор не найдено ни одного микроба, который мог бы декарбоксилировать и гистидин, и тирозин. Эти подробности интересны потому, что в отношении животной декарбоксилазы, повидимому, существуют противоположные соотношения. Совсем недавно вновь появилась большая работа о гистаминогенных бактериях. Eggerth (1939) исследовал большое количество бактерий кишечной группы и некоторые другие: все гистаминогенные бактерии принадлежали к кишечной группе; гистаминообразующими оказались все исследованные им штаммы (18) *Escherichia coli*, все штаммы (9) *Salmonella*, все штаммы (7) *Eberthella typhi*, 4 из 8 исследованных штаммов *Shigella* и 5 из 14 штаммов *Aërobacter aërogenes*. Все эти бактерии нуждаются для образования гистамина в наличии в среде свободного гистидина; исключение составляет только *Clostridium welchii*. Оптимальная кислотность = рН от 5 до 5,5; только *Aërobacter aërogenes* может образовывать гистамин из гистидина также и при более щелочной среде (до рН=8,0).

Таким образом, можно считать доказанным, что многие штаммы кишечной палочки, составляющие обычную кишечную флору, могут образовывать гистамин. Поэтому огромное количество работ было посвящено доказательству того, что кишечная интоксикация есть отравление гистамином. Попытки эти не прекращаются и до последнего времени. Dragstedt еще в 1928 г. указал, что эффект от впрыскивания животным жидкости, накапливающейся в кишечной петле при искусственно вызванной непроходимости, ничем не отличается от обычной реакции на гистамин: у собак в том и другом

случае отмечаются повышение в крови остаточного и мочевинового азота и падение концентрации хлоридов. Токсические фракции этой жидкости возбуждают секрецию желудка, поджелудочной железы и кишечных желез совершенно так же, как гистамин. И совершенно ту же цель — доказать значение гистамина в происхождении тяжелых явлений, сопровождающих закупорку кишок, — поставили перед собой Aird и Henderson в 1937 г. Они тоже перетягивали кишечную петлю и исследовали образовавшийся перитонеальный экссудат в биологическом опыте. Они подтверждают, что этот экссудат содержит гистамин, но считают, что он поступает туда из стенки кишечника, а не из просвета кишечного канала. Это они подтверждают тем, что при ущемлении сальника также образуется гистамин, хотя и в меньшем количестве. Происхождение гистамина, следовательно, не чисто бактериальное. Абсолютное количество гистамина в перитонеальном экссудате может достигнуть до 4 мг; концентрация спустя 24 часа достигает 1 на 5 000 — 20 000.

Наконец, очень интересная работа о значении биогенных аминов, образующихся в кишечнике из белков пищи, только что опубликована Campbell (1938 — 1939). Этот автор нашел, что на больших высотах в кишечнике подопытных животных (крыс) накапливаются токсические вещества; при нормальном атмосферном давлении эти вещества, повидимому, окисляются и обезвреживаются. Опыты с различными пищевыми режимами показали, что источником этих токсинов являются белки; животные, получавшие безбелковую пищу, оказывались более резистентными к горной болезни. Из различных аминокислот, входящих в состав белков, вредно действующими на животных оказались гистидин, аргинин и цистин. Симптомом тяжелой аноксии является коллапс; отравление гистамином тоже вызывает у животных коллапс.

С этими данными Campbell можно было бы, может быть, сопоставить результаты работы Lang (1939) по определению количества выделяемых с мочой имидазолов в условиях горного климата. Он произвел это исследование на двух людях, поднявшихся на большую высоту. Количество имидазолов у них после кратковременного понижения увеличилось почти вдвое по сравнению с данными, полученными на тех же лицах в условиях равнины. По мере привыкания выделение имидазолов снижалось, но еще на 6-й день не достигало исходного количества. К сожалению, автор пользовался для количественного определения колориметрической реакцией, которую дают, кроме гистамина, также и другие тела, близкие по химической структуре; поэтому он может говорить только суммарно об имидазольных телах.

Большой интерес возбудило также сообщение Knott и Oriel (1930) о нахождении ими гистаминогенных бактерий в мокроте астматиков, тогда как при других заболеваниях мокрота не содержит гистаминообразователей.

Далее, описано было также образование гистамина анаэробами, являющимися возбудителями газовой гангрены, что, несомненно, заслуживает особого внимания. Гистаминообразующие бактерии газовой гангрены были изолированы не только из кишечного содержимого [по Kendall и Schmidt (1926), 66 из исследованных ими 2 штаммов бактерий газовой гангрены], но также из мышц больного газовой гангреной (Zunz, 1920).

Несомненно интересно также, что гистидин не является единственным материалом, из которого бактерии могут производить гистамин. Ungar и сотрудники (1938) сообщили, что ими получен

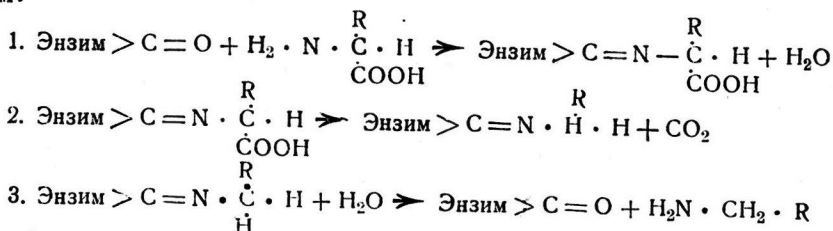
гистамин при росте различных микробов (главным образом бактерий кишечной группы и пневмобацилл) на среде, содержащей в качестве единственного источника азота мочевины. Эти данные были ими в дальнейшем подтверждены: из исследованных ими 35 штаммов слизистых бацилл (*bacilles muqueux*) 29 обладали способностью образовывать гистамин, произрастая на среде, не содержащей никаких азотистых веществ, кроме мочевины (Levy Bruhl и Ungar, 1938).

Следующий путь получения гистамина из гистидина — воздействие различных животных тканей. Повидимому, некоторые ткани обладают способностью декарбоксилировать гистидин. К принципиальному вопросу о существовании животных декарбоксилаз нужно сказать, что Heinsen (1936), проверяя результаты своих первых опытов, не обнаружил тирозин-декарбоксилазы в почках, печени, легких, селезенке и мышцах рогатого скота, собаки, кошки и морской свинки; поджелудочная железа рогатого скота декарбоксилирует тирозин, но не действует на фенилаланин, триптофан и гистидин. По Werle (1936, 1937, 1938), экстракты из почечной ткани морских свинок и кроликов декарбоксилируют тирозин и триптофан; экстракты же из печени, селезенки, почек, легких и поджелудочной железы собаки, рогатого скота, коз, свиней и обезьян не обладают этой способностью. Werle считает, что поскольку гистидин-декарбоксилаза, триптофан- и тирозин-декарбоксилазы всегда встречаются в одних и тех же органах и у одних и тех же видов животных и одинаково парализуются сильной кислотой, эти декарбоксилазы идентичны. Выше было указано, что из бактерий, наоборот, не удалось выделить таких, которые декарбоксилировали бы и гистидин, и тирозин.

Возвращаемся к более узкому вопросу — о существовании в животных тканях гистидин-декарбоксилазы. *In vitro* таковая, несомненно, была найдена целым рядом авторитетных исследователей. Отрицают возможность получить гистамин из гистидина при воздействии животных тканей в настоящее время только Zipf и сотрудники; повидимому, отрицательные результаты их опытов обусловлены какой-то погрешностью в технике (Zipf, 1937). Действие гистидин-декарбоксилазы не связано с целостью клеток. Эффект получается не только от срезов, но и от тканевой кашицы и даже — и притом отнюдь не хуже — с экстрактами из тех же тканей. Экстрагировать можно дистиллированной водой, жидкостью Тироды, фосфатным буфером или глицерином; по Werle (1938), более сложные жидкости не имеют никаких преимуществ перед дистиллированной водой. Диализ с проточной водой в течение 48 часов не уничтожает окончательно активности этих экстрактов. При нагревании до 90° активность их, наоборот, исчезает, что доказывает, что здесь имеется ферментативный процесс. Werle (1938) изучил этот фермент более подробно. Его можно получить в более чистом виде, если повторно осадить из тканевого экстракта полунасыщением его сернокислым аммонием с последующим растворением осадка в воде и удалением сернокислого аммония при помощи диализа; из этого раствора фермент можно адсорбировать, причем Werle предпочитает пользоваться для этой цели химически чистым препаратом гидрата окиси алюминия. Более высокую степень чистоты можно получить, адсорбируя фермент на фуллерову землю, каолин или глинозем (Tonerde C₁). В отношении адсорбции экстракты из почки кролика и почки морской свинки ведут себя различно: фуллерова земля и глинозем одинаково адсорбируют и тот, и другой, но каолин адсорбирует кроличий фермент значительно хуже, чем фермент, получен-

ный от морской свинки, и в то же время адсорбирует еще какие-то примеси, так что Werle рекомендует после двух-трех встряхиваний с каолином адсорбировать экстракт на глиноземе, промыть дистиллированной водой и отмыть обратно 0,2 м-раствором двуметалльного фосфорнокислого натрия. При подобной обработке активность увеличивается приблизительно в 34,5 раза.

Действие декарбоксилазы парализуется уже очень малыми количествами синильной кислоты: 0,001 м-раствор синильной кислоты полностью его инактивирует. Эффект этот обратим — диализ с проточной водой восстанавливает активность декарбоксилазы. Окись углерода парализующего действия на декарбоксилазу не оказывает. Гидроксилламин и семикарбазид уменьшают ее активность; этот эффект может быть уничтожен пировиноградной кислотой. Сопоставляя все эти данные, Werle полагает, что торможение, вызываемое синильной кислотой, не зависит от действия на тяжелый металл, входящий в состав фермента, и что, весьма вероятно, агон этого фермента содержит в качестве важного структурного элемента карбонильную группу. Werle считает возможным изобразить механизм декарбоксилирования гистидина этим ферментом следующим образом:



(где R означает остаток молекулы гистидина и энзим > C=O означает гистидин-декарбоксилазу).

Следовательно, энзим соединяется с субстратом при отщеплении воды и с образованием замещенного имина. Это соединение спонтанно отщепляет углекислоту и в дальнейшем распадается вследствие гидролиза на свободный амин и регенерированный фермент. Декарбоксилирование гистидина можно было бы считать, следовательно, схожим с декарбоксилированием α -кетокислот (Langenbeck, 1935). Карбонильная группа энзима и NH_2 -группа субстрата обмениваются местами.

Ко-карбоксилаза и витамин B₁ не только не активируют, но даже ослабляют активность гистидин-декарбоксилазы.

Если, таким образом, декарбоксилирование гистидина является только частным случаем имеющего общее действие α -аминокисления, то добавление эквимолекулярных растворов других аминокислот должно было бы понижать образование гистамина из гистидина в большей или меньшей степени — в зависимости от сродства фермента к прибавленной аминокислоте. В опытах Werle аланин, лейцин, пролин и орнитин не уменьшали образования гистамина; гликоколь и глютаминовая кислота оказывали слабое действие, а цистеин резко понижал декарбоксилирование гистидина, причем главную роль при этом играет не амино-, а SH-группа. Наибольший интерес представляет, согласно приведенному выше предположению об идентичности соответствующих декарбоксилаз, действие триптофана и тирозина. Оказалось, что уже небольшое количество триптофана резко уменьшает образование гистамина, но опыты с тирозином, по невыясненной пока причине, дали неопределенные результаты. Диоксифенилаланин, который, по Holtz (1938), тоже декарбоксилируется почеч-

ным экстрактом, сильно понижает образование гистамина; фенилаланин и диодтирозин не оказывают никакого эффекта. Окончательное решение вопроса о причинах этого задерживающего действия некоторых аминокислот, очевидно, может быть получено только путем точного количественного определения всех продуктов реакций.

Ферментативная реакция оптически специфична: Holtz, ставя опыт с l- и с рацемической dl-формой гистидина, нашел, что с l-формой реакция протекает значительно лучше. В этом отношении, следовательно, гистамин образующий фермент почек и печени, обладает свойствами, противоположными тем, которые Krebs установил для дезаминирующего энзима почек: для последнего, как известно, доступны только d-антипод. Гистадаза, открытая Edlbacher, тоже расщепляет только l-форму. Однако, как было указано выше, в присутствии аскорбиновой кислоты расщеплению подвергаются как l-, так и d-формы.

Наибольшей активностью отличаются почки морской свинки и кроликов; по Werle, первые даже несколько активнее вторых. Печень кролика обладает, по Werle, слабой активностью; селезенка, легкие и поджелудочная железа того же животного вообще не декарбокксируют гистидина. Почки собаки, рогатого скота, овец, свиней, кошек и крыс, по Werle, не образуют гистамина. В отношении оптимальной степени кислотности и присутствия кислорода между Werle и Holtz имеются разногласия. Оптимум кислотности, по Werle, $pH = 8-9$, по Holtz — нейтральная или слабощелочная реакция. В кислом фосфатном буфере ($pH = 5,0$) почечный энзим вообще не образует гистамина. С этим интересно сопоставить то, что раньше было сказано о бактериальной декарбокксилазе. Далее, по Werle, образование гистамина происходит одинаково интенсивно в присутствии воздуха, кислорода или азота. Holtz же предпочитает ставить свои опыты без доступа кислорода. Он не считает, однако, что присутствие кислорода вредно действует на декарбокксилазу. Выход гистамина в присутствии кислорода меньше потому, что кислород является необходимым условием активности другого энзима, разрушающего гистамин, так называемой гистаминазы.

Количество образующегося в этих опытах гистамина, однако, чрезвычайно мало по сравнению с количеством введенного в опыт гистидина. Из 50 мг гистидина образуется всего около 200 μ гистамина. Несомненно, что содержащийся в растворе гистидин подвергается не только декарбокксированию, но и другим расщепляющим его процессам. Возможно, что в печени на него действует также гистадаза. Далее, кроме ведущей к образованию гистамина гистидин-декарбокксилазы, ткани содержат также гистаминазу. Преобладание действия того и другого фермента зависит, как только что было указано, от многих условий, но, в частности, и в значительной степени от присутствия кислорода. Дезаминаза и гистаминаза активны только в присутствии кислорода, гистадаза и декарбокксилаза действуют и при аэробных, и при анаэробных условиях. Чем хуже приток кислорода, тем слабее действие гистаминазы, разрушающей вновь образовавшийся из гистидина гистамин. Для того чтобы в условиях опыта получить максимальный выход гистамина, необходимо, следовательно, работать без доступа O_2 .

Из этих данных пытались уже делать выводы относительно различных патологических процессов в организме. Ухудшение снабжения O_2 , асфиксия тканей ведут к нарастанию гистамина, гипервентиляция, наоборот, — к понижению его концентрации. О последнем, в частности, говорит недавно вышедшая работа Eichler и Speda (1938).

Остается рассмотреть вопрос о возможности образования гистамина в животном организме *in vivo*. Прежде чем перейти к рассмотрению этого вопроса, необходимо остановиться лишь на вскользь затронутом вначале вопросе о том, можно ли вообще считать наличие гистамина в животных тканях доказанным. Не является ли он только продуктом той обработки, которой подвергаются ткани (различные способы осаждения белка, экстрагирования и т. д.)? Исследования показали, что гистамин можно получить из тканей, в которых он содержится, посредством самых осторожных, наилучше консервирующих и наименее травмирующих способов. Все меры предосторожности, предупреждающие развитие посмертных или даже прижизненных изменений в тканях, не только не уменьшают, но даже увеличивают выход гистамина. Далее, наличие гистамина в тканях доказывали до сих пор главным образом путем биологического испытания экстрактов; химические способы применялись значительно реже, так как выделение и химическое распознавание чистого гистамина потребовали бы в данном случае относительно большего количества исходного материала, каковое в условиях опыта не всегда имеется налицо. Однако в настоящее время безусловно можно считать биологические способы столь же надежными, как и химические. В частности, в отношении гистамина способы биологического испытания разработаны с большой тщательностью. Таким образом, уже на основании биологических тестов можно сказать с уверенностью, что гистамин является нормальной составной частью некоторых тканей животного организма. Все же встречаются некоторые скептики, не считающие биологические пробы безусловно доказательными. К числу таковых относятся, например, Burchardt, который еще в 1934 г. высказал сомнения в физиологическом существовании гистамина, и Ammon и Dirscherl, еще совсем недавно (их книга вышла в 1938 г.) формулировавшие свое отношение к этому вопросу такими словами: «Гистамин, вероятно, все же содержится в некоторых тканях». В этом отношении несомненный интерес представляет опубликованная несколько месяцев назад работа Askergaard, которому удалось завершить работы по выделению и идентификации гистамина. До него в ряде случаев гистамин удавалось выесть из тканей в виде пикрата, но полученный препарат опять-таки испытывался только биологически. Шаг вперед был сделан Best и Dale (1926/27) с сотрудниками, которые в отношении выделенного из печени и легкого рогатого скота пикрата определили точку плавления (она соответствовала таковой дипикрата гистамина), установили кристаллическую картину полученного вещества, также вполне одинаковую с кристаллами гистамина, и определили содержание пикриновой кислоты (оно тоже оказалось соответствующим вычислению). Однако все же определено было количество только пикриновой кислоты, Askergaard же удалось выделить из очень свежей бычьей печ ни дипикрат и хлораурат гистамина в таком количестве, что можно было получить чистые соли и подвергнуть их элементарному анализу. Полученные при этом цифры полностью подтверждают, что гистамин действительно содержится в нормальном организме млекопитающих. Askergaard произвел с полученным веществом также и биологические пробы и получил обычную, типичную для гистамина реакцию. Он сообщает в этой статье, между прочим, что химический анализ соли гистамина, полученного из очень свежей бычьей печени, был сделан уже несколько лет назад Ф. А. Норре-Seyler, но эта работа автором не была опублико-

Но если, таким образом, можно считать установленным, что гистамин содержится при физиологических условиях в тканях млекопитающих, то, как уже было указано, встает ряд новых вопросов. Гистамин обладает очень сильным биологическим действием и в то же время содержится в некоторых тканях, как, например, в легких свинок, в таком большом количестве, что если бы он поступил в кровь, то животное погибло бы от тяжелого коллапса. Почему же этого не происходит? В каком виде гистамин содержится в тканях или что удерживает его от перехода в общий обмен организма и проявления биологической активности? При каких условиях биологическая активность гистамина все же приобретает? Поскольку при этом могут возникнуть разнообразные патологические явления, весьма интересно было бы выяснить, какие условия этому благоприятствуют. Далее, многие ткани содержат не только гистамин, но и гистаминазу, т. е. фермент, который его расщепляет. Что же ограничивает это расщепление в животных тканях?

Если предположить, что гистамин содержится в нормальных тканях в виде какого-то неактивного или недоступного соединения, то встает новый вопрос: является ли тот гистамин, который появляется в свободном виде в относительно большом количестве при различных патологических процессах, видоизменением первого состояния? Другими словами, имеется ли освобождение гистамина из связанного состояния в результате раздражения или повреждения клеток, или же этот гистамин образуется путем декарбоксилирования гистидина, для какого процесса почему-либо создаются благоприятные условия? В последнем случае—служит ли материалом для образования гистамина, так же как *in vitro*, гистидин или для образования гистамина могут быть использованы какие-либо другие вещества? Или, может быть, в животном организме уживаются оба эти процесса и в одних случаях происходит освобождение, в других—новообразование гистамина? В настоящее время приверженцев имеют и первое, и второе, и третье предположения. За теорию освобождения гистамина, переход из связанного в свободное, из неактивного в активное состояние стоит большинство английских экспериментаторов, наиболее авторитетных во всем, что относится к гистамину. Шведская школа (Tarras-Wahlberg) тоже различает связанный и свободный гистамин. Французские авторы—преимущественно клиницисты (Fiessinger, Delherm, Gajdos и др.)—не проводят принципиального различия между этими двумя процессами и говорят то об освобождении гистамина, то о гистаминогенезе. Румынские авторы (Marcou, Parhon и сотрудники) считают этот вопрос нерешенным. Holtz считает возможными оба процесса. Несколько особую позицию заняла в данном вопросе лаборатория несомненно авторитетного Feldberg, работающего в настоящее время в Австралии. Но если эта лаборатория и придерживается особого мнения об освобождении гистамина, то еще менее она допускает мысль о прижизненном декарбоксилировании гистидина.

В сущности в пользу возможности декарбоксилирования гистидина с образованием гистамина в животном организме (*in vivo*) различные авторы приводят всего одно единственное наблюдение, опубликованное в 1936 г. Bloch и Pinösch из лаборатории Edlbacher. Эти авторы впрыскивали морским свинкам гистидин и по истечении нескольких часов находили в легких повышенное количество гистамина. Поскольку легкие морских свинок содержат вообще относительно много гистамина, авторы предположили, что именно этот орган обладает способностью *in vivo* декарбоксилировать гистидин

и откладывать его в виде гистамина. Можно ли, однако, считать это наблюдение вполне доказательным? Большинство, как уже было указано, приняло его без критики и перепечатывает его как доказательство в пользу возможности прижизненного гистаминогенеза. Все же оно встретило и возражения. Прежде всего Zipf (l. c.) указывает на то, что наличие в данном случае большого количества гистамина в легких еще вовсе не доказывает, что этот гистамин тут же образовался из гистидина. Каким бы путем, — говорит Zipf, — гистидин ни был введен в организм, некоторое количество его постепенно выделяется в просвет кишечника, где и может подвергаться декарбоксилированию в результате жизнедеятельности кишечной флоры. Всосавшийся затем гистамин уже откладывается в легких в большем количестве, чем в других органах. Важнее, однако, возражения принципиального характера, критикующие самую методику работы Bloch и Pinösch: Maskaу, сотрудник лаборатории Feldberg, утверждает, что полученное Bloch и Pinösch повышенное содержание в легких гистамина не выходит за пределы физиологических колебаний: Bloch и Pinösch считают, что у морских свинок легкие содержат в норме от 15 до 25 γ гистамина на 1 г легочной ткани, а через 5 часов после впрыскивания гистидина они обнаружили в легочной ткани от 30 до 40 γ . Maskaу, повторив опыт Bloch и Pinösch, получил у 17 контрольных свинок от 3,3 до 50, в среднем 25,9 γ на 1 г легочной ткани, а у подопытных (после впрыскивания) — от 2,8 до 40, в среднем 25,6 γ . Кроме того, и Maskaу утверждает, что примененный Bloch и Pinösch способ экстракции ткани метиловым алкоголем влечет за собой большие потери гистамина. Таким образом, существование прижизненно действующей декарбоксилазы в животном организме нельзя считать действительно научно доказанным. Наличие тканевой декарбоксилазы в опытах Werle, Holtz и др. делает, однако, существование таковой *in vivo* весьма вероятным. Кроме того, существование ее в животном организме пока является необходимой рабочей гипотезой, объясняющей происхождение тканевого гистамина. В самом деле, если учесть ту роль, которую гистамин играет в различных физиологических процессах, то трудно допустить, чтобы единственным источником его для организма был гистамин, вводимый извне с пищей. Если же предположить, что он является продуктом межклеточного обмена, то, по всей вероятности, источником его или одним из источников служит гистидин, часть которого, вследствие местных или временных условий, подвергается действию не гистидазы, а декарбоксилазы. Эти соображения относятся, однако, к гистамину как нормальной составной части тканей, а не к гистамину, появляющемуся в большом количестве при разнообразных патологических процессах. В отношении последнего вопроса сомнительным кажется следующее обстоятельство. Как было указано выше, Holtz (l. c.) доказал *in vitro*, что в присутствии аскорбиновой кислоты гистидин подвергается распаду, в результате чего получается также гистамин. В то же время насыщение тканей животных *in vivo* аскорбиновой кислотой предупреждает развитие анафилактического шока, который, как неоднократно было доказано, сопровождается появлением большого количества гистамина. Даже в условиях сенсibilизированного изолированного органа присутствие аскорбиновой кислоты препятствует отделению гистамина после разрешающего впрыскивания. Приходится предположить либо что аскорбиновая кислота при этих условиях действует иначе, чем в пробирке с реактивами, либо что в условиях опыта с анафилаксией гистамин образуется не путем декарбоксилирования гистидина.

Было бы неправильно все же не привести здесь мнения также Holtz (I. c.) относительно возможности гистаминогенеза *in vivo*. Holtz считает также, что чаще происходит освобождение, а не новообразование гистамина, однако он полагает, что при некоторых хронических патологических процессах гистаминогенез возможен. Он имеет в виду главным образом так называемое серозное воспаление, когда под влиянием каких-то, еще не исследованных токсических продуктов, ткани плохо снабжаются кровью и кислородом; эти условия, с одной стороны, благоприятствуют действию декарбоксилазы, с другой—уменьшают активность гистаминазы.

Огромное большинство авторов считает, однако, что увеличение количества гистамина является следствием не новообразования гистамина, а освобождения его из тканей. В пользу этого говорят прежде всего количественные определения гистамина в том или ином органе после того, как в результате какого-либо воздействия увеличилось количество гистамина в оттекающей от него крови или—в условиях опыта—промывной жидкости. Примером может служить хотя бы только что опубликованная работа Ангер (1939) и сотрудников, очень много работавших с гистамином и заслуживающих полного доверия. Они поставили ряд исследований, чтобы проверить, действительно ли при сокращении мышц в крови увеличивается количество гистамина, и нашли, что в венозной крови скелетных мышц в результате сокращения последних появляется гистамин в активной форме; этот гистамин не образуется вновь, а отдается мышцами в кровь, что доказывается уменьшением исходного количества его в мышцах. Точно так же в лаборатории Feldberg Bartosch (1933) доказал, что при анафилактическом шоке у морской свинки нарастание количества гистамина в оттекающей крови сопровождается обеднением им легочной ткани. Harris еще в 1927 г. доказал то же для обожженной кожи, а Kaunitz из клиники Eppinger в 1938 г. в противоположность мнению самого Eppinger пришел к убеждению, что и при серозном воспалении гистамин играет несомненную роль, но что количество гистамина в тканях при этом уменьшается, а в крови повышается. Школа Feldberg, так же как остальные исследователи, отрицает возможность прижизненного гистаминогенеза как причину увеличения количества гистамина. В настоящее время она, однако, заняла несколько особое положение в отношении механизма появления гистамина в активной форме (см. ниже). Мнение большинства можно формулировать следующим образом: гистамин содержится в живых тканях в какой-то неактивной форме, о природе которой еще ничего не известно. Это неизвестное соединение, повидимому, отличается относительно малой стойкостью, так что *in vitro* при извлечении трихлоруксусной кислотой или спиртом, а также при электродиализе получается активный гистамин. Можно думать о солеобразном или же об адсорбционном соединении. Последнее предположение имеет много заманчивого, поскольку оно легко объясняет появление гистамина при патологических условиях. Zipf (I. c.) показал, что степень кислотности среды имеет решающее значение для прочности адсорбционной связи аминов и аминокподобных веществ с коллоидами. В модельных опытах с растворами желатины и различными аминами оказалось, что соединение коллоидов и амина при щелочной реакции чрезвычайно прочно. Его не удастся разъединить, например, ультрафильтрацией, в то время как при кислой реакции это легко возможно. При перенесении в биологические условия это могло бы означать, что кислые продукты обмена, как, например, угольная или молочная кисло-

та, могут перевести связанный гистамин в свободный. Был бы, следовательно, перекинут мост от представлений о значении кислых продуктов обмена для местной регуляции просвета сосудов, основанных на старых работах Caskell (1880) и Bayliss (1901), расширенных и углубленных в более новых работах Fleisch (1932, 1933), к современным теориям о гуморальной регуляции кровоснабжения органов и тканей гормоноподобными тканевыми секретами. При всей заманчивости такого объяснения нужно признать, однако, что адсорбционная теория мало правдоподобна. В самом деле: действие гистамина не ослабевает после встряхивания его в течение нескольких часов с содержащими коллоиды жидкостями, как, например, сывороткой (Busson и Kirschbaum, 1912), желудочным соком, фибрином (Popielsky, 1920), слюной (Kioto) и т. п. Далее, внутрибрюшинное введение гистамина морской свинке дает даже более сильный эффект, если введение производится в желатине, а не в физиологическом солевом растворе (Schmidt и Stähelin, 1929).

В отношении трудно растворимых в жидкостях организма солеобразных соединений можно было бы думать о соединении с липоидами или органическими кислотами: высшими жирными кислотами, нуклеиновыми кислотами и т. д. Связывание гистамина в крови и тканях можно было бы представить себе, так же как для других оснований, в смысле изученного Zipf обмена катионов. Освобождение гистамина могло бы происходить в результате образования кислых продуктов обмена или расщепления солеобразующей кислоты.

Другая гипотеза предполагает существование в клетке мембраны, при нормальных условиях для гистамина непроницаемой; только в результате раздражения или повреждения мембрана начинает пропускать гистамин. Поскольку можно сказать с уверенностью, что извне гистамин в клетку поступает, пришлось бы сделать вывод о непроницаемости мембраны только в одном направлении. Подобная «направленная проницаемость» мембраны в отношении гистамина никем не доказана. Она и мало правдоподобна, поскольку гистамин легко вымывается из изолированных матки морской свинки и кошки, кишки кошки и сердца лягушки без повреждения клеточной мембраны (Oehme, 1913; Kuger и Wijsenbeck, 1913).

Эта гипотеза в настоящее время почти всеми оставлена, но именно к ней примыкает новая гипотеза школы Feldberg. Авторы исходят, с одной стороны, из наблюдений, согласно которым активность экстракта тем больше, чем полнее разрушение клеток, и может быть увеличена, если в жидкости еще имеются клетки или хотя бы осколки клеток. С другой стороны, они основываются на аналогии с ацетилхолином, с которым гистамин, как известно, вообще имеет много общего. Weng Chang и Wong (1936) привели убедительные доказательства в пользу того, что ацетилхолин — по крайней мере в исследованной ими ткани плаценты — содержится в особых гранулах. Нечто подобное школа Feldberg (Trethewie, 1938) предполагает и в отношении гистамина. Пока внутренняя структура клетки или части клетки сохранена, гистамин и ацетилхолин не диффундируют в тканевые щели и в кровь. Самое сильное действие в смысле разрушения клеток оказывает змеиный яд (в опытах с перфузией легких), а так как змеиный яд действует на липоиды клетки, то, может быть, целостность клеточной структуры зависит от целостности внутренних липоидных перегородок. В последней работе (1939) Trethewie, сравнивая между собой различные змеиные яды, приходит к выводу, что чем сильнее гемолитическое действие яда, тем больше при его действии освобождается гистамина. Самые различные вмешатель-

ства, начиная от замораживания и оттаивания клеток (неполно) до бактериальных ядов и до продуктов реакции между антигеном и антителом при анафилактическом шоке, различные яды, лучистая энергия и в значительной степени аноксия повреждают клетки и ведут к появлению гистамина в крови или перфузионной жидкости. Особенно большую роль играет аноксия. Французские авторы получали гистамин при впрыскивании ликоподия в сонную артерию собаки, чем вызывалась экспериментальная эмболия мозга. Tarras Wahlberg (1936) получал гистамин при перфузии легкого, сосуды которого были сдавлены. Эта гипотеза фельдберговской школы была сформулирована относительно недавно и ни проверке, ни обсуждению еще не подверглась.

Относительно судьбы в животном организме гистамина, введенного в него извне, тоже еще далеко не все ясно. Впрыскивание гистамина вызывает у человека и у животных ряд тяжелых явлений; у животных, предрасположенных к анафилактическому шоку, в особенности у морских свинок, впрыскивание гистамина ведет к так называемому гистаминовому шоку, во многом сходному с анафилактическим. Интерес представляют в особенности два момента. Прежде всего, то обстоятельство, что животные, у которых удалены надпочечники, отличаются повышенной чувствительностью к гистамину. Так, например, крысы вообще переносят без вреда для себя относительно огромные дозы гистамина, точно так же как они непригодны для получения анафилаксии, но после удаления надпочечников резистентность их значительно уменьшается. Какая часть надпочечников имеет при этом значение, сказать трудно; механизм этого эффекта тоже не вполне ясен. Многие авторы, в том числе Сиротинин (1938), считают, что у лишенных надпочечников животных имеется общее понижение резистентности, что доказывается тем, что животные одновременно становятся более чувствительными и к другим ядам. Наоборот, Spinelli (1929) нашел, что тиреоидэктомированные морские свинки менее чувствительны к гистамину, чем нормальные; о механизме этого эффекта тоже еще ничего не известно. Другой интересный вопрос — это полная безвредность для организма даже больших доз гистамина, если введение происходит медленно. Это можно объяснить только тем, что гистамин в организме чрезвычайно быстро разрушается. Это приводит нас, следовательно, к последнему разделу — о разрушении гистамина в организме.

Best еще в 1929 г. показал, что, гистамин теряет активность, если его подвергнуть инкубации в солевом растворе с измельченной легочной тканью. Если взвесь ткани была предварительно подвергнута кипячению, то никакого уменьшения активности последующая инкубация не вызывает. Очевидно, что эта взвесь и, следовательно, ткань легкого содержит какой-то фермент, расщепляющий гистамин; Best назвал его гистаминазой. В различных органах гистаминаза содержится в неодинаковых количествах. Особенно богаты ею у многих животных почки (корковый слой) (относительно содержания гистаминазы в почках крыс см. ниже), далее, стенки тонких кишок, а у некоторых животных также и печень; кроме того, как показали исследования последних лет (Marcou, 1938; Danforth, 1938, 1939; Zeller, Schär и Stähelin, 1939), много гистаминазы содержится в селезенке. По Rose и Brown (1938), работавшим на крысах, частью адреналэктомированных, уже через 3 минуты после впрыскивания очень больших доз гистамина в кровь удается найти последний в количестве всего 7,5%. Очевидно, остальные 92,5% либо уже разрушены, либо ушли в ткани. Если подытожить все количество гистамина, найденное в животном, то в тканях обнаруживается всего

32% введенного гистамина, из которых около половины содержится в почках. Кровь содержит гистамина в 280 раз больше нормы, почки — в 1600 раз; остальные органы, за исключением легких, содержат лишь немного гистамина. Почки крыс накапливают наибольшее количество гистамина и они же последними от него освобождаются. Между 15 и 30 минутами после введения гистамина количество его в печени, легких, крови и лимфатических железах резко падает, в почках же еще не уменьшается вовсе или в очень слабой степени и только по истечении 30 минут начинает резко уменьшаться также и в почках. После 3 часов количество гистамина уже возвращается к норме во всех органах, кроме почек и крови, где оно увеличено еще около 10 раз.

Что представляет собой гистаминаза? С тех пор как она была открыта Best (1. с.), о ней накопилась довольно большая литература, но только последние работы Zeller (1938, 1939) уточнили положение гистаминазы среди других ферментов и особенности ее действия; поэтому на более старых работах нет необходимости останавливаться. Прежде всего все авторы до Zeller считали этот фермент строго специфичным для гистамина, почему за ним и утвердилось название гистаминазы. Zeller показал, что он окисляет и дезаминирует не только гистамин, но и другие диамины, и предложил поэтому называть его диаминооксидазой. В дальнейшем он установил, что условием действия этой оксидазы является наличие двух аминогрупп, из которых одна может быть замещена; свободная аминогруппа не должна иметь в α -положении карбонильной группы. Поэтому «диаминооксидаза» дезаминирует также производные диаминов и все триамины с метиленовыми цепями, содержащими от 3 до 5 углеродных атомов. Длина цепи определяет степень сродства субстрата к ферменту и скорость расщепления субстрата. В ряду гистамин $>$ кадаверин (пентаметилендиамин) $>$ путресцин (тетраметилендиамин) сродство к ферменту уменьшается в указанном порядке.

Если растров, подвергнутый действию диаминооксидазы, содержит, наряду с гистамином, также и другие вещества, имеющие сродство к этому ферменту, то расщепление гистамина, вследствие «конкуренции», уменьшается. Более сильным (почти вдвое) сродством к диаминооксидазе, чем гистамин, обладает анейрин (витамин B_1). Свободная аминогруппа анейрина находится в пиримидиновом кольце, стойкость которого такова, что, несмотря на прочную связь с ферментом, окислительного дезаминирования все же не происходит (витамин B_1 в кишечной стенке не разрушается); в то же время расщепление гистамина резко замедляется вследствие того, что фермент блокирован анейрином. Zell г полагает, что и в животном организме имеет место задержка расщепления гистамина вследствие присутствия анейрина; чтобы доказать это предположение, он прибег к опыту на крысах. «Конкуренции» за фермент скорее всего можно ожидать в почках, так как в почечной ткани имеется такое соотношение концентраций того и другого вещества, при котором *in vitro* расщепление гистамина было бы почти полностью подавлено. Так как содержание анейрина в тканях B_1 -авитаминозных животных уменьшено, то расщепление гистамина в этом случае должно было бы происходить энергичнее. Действительно Zeller удалось показать, что почки B_1 -авитаминозных крыс хотя и слабо, но все же ясно расщепляют гистамин (и кадаверин), тогда как почки здоровых крыс, как показали исследования нескольких авторов, не содержат диаминооксидазы, его не дезаминируют.

В отношении механизма действия диаминооксидазы на гистамин

Zeller установил, что поглощение атома кислорода сопровождается освобождением 1 молекулы аммиака. При этом гистамин инактивируется; тем самым подтверждается, что активным является сам гистамин, а не какое-либо его производное. Первым междуточным продуктом окислительного дезаминирования является имидазолацетальдегид.

В результате воздействия диаминоксидазы гистамин перестает также давать диазореакцию. До последнего времени из этого дел ли вывод, что окислительное дезаминирование гистамина сопровождается расщеплением имидазольного кольца. Toigisu (1 39) считает этот довод недоказательным, так как для положительной диазореакции необходимо только наличие в ядре (в положении 1) свободного иминоводорода: карнозин дает положительную, а ансерин — отрицательную диазореакцию. Таким образом, Toigisu, как и Zeller, полагает, что расщепления кольца не происходит.

Из других свойств диаминоксидазы наибольший интерес (в данном контексте) представляют следующие: она действует только в присутствии кислорода, нуждается в определенной степени кислотности среды [по Toigisu (1. с.) оптимум ее действия приблизительно при $pH=7,1$] и легко разрушается пепсином и трипсином.

Так как диаминоксидаза кишечной стенки, по всей вероятности, разрушает гистамин, калаверин и путресцин, образовавшиеся в кишечнике в результате жизнедеятельности бактерий, и тем самым защищает организм от отравления этими веществами, то врачи-клиницисты пытаются при некоторых патологических состояниях, приписываемых ими «кишечным ядам», вводить гистаминазу с лечебной целью. Услужливые коммерческие фармакологические лаборатории Европы и Америки выпустили в продажу препараты гистаминазы (например, немецкий «торантил»).

К числу заболеваний, при которых чаще всего дают эти препараты, относятся так называемые пищевые идиосинкразии. Поскольку считается установленным, что в результате реакции между антителом и антигеном у сенсibilизированных животных увеличивается количество гистамина, надеялись введением гистаминазы разрушить этот избыток гистамина. Из сказанного о действии на этот фермент пепсина и трипсина ясно, что он вряд ли может дойти неповрежденным до тех отделов кишечника, где происходит реакция между антителом и антигеном; вряд ли также, даже попав туда, он найдет там необходимые количество кислорода и кислотность среды.

Еще менее теоретически обоснованными кажутся попытки лечить вводимой внутрь гистаминазой аллергические проявления вне кишечника, как, например, местную реакцию на впрыскивание инсулина (Roth и Rynearson, 1939). Весьма трудно себе представить, что гистаминаза не подвергалась разложению ни пищеварительными ферментами, ни при прохождении через кишечную стенку и настолько повышала способность крови или кожи расщеплять гистамин, образующийся при местной аллергической реакции, что обычные последствия в виде красноты и пр. у больного не развивались.

Несколько логичнее попытка Haag и Lotz (1939) воздействовать на анафилактический шок у морских свинок путем повышения концентрации гистаминазы в крови или тканях незадолго до разрешающего впрыскивания. В той серии опытов, в которой инъекции гистаминазы заканчивались за 12 часов до разрешающего впрыскивания, анафилактические явления оказывались заметно ослабленными. Наоборот, подобного эффекта не удалось наблюдать у животных, которым впрыскивания гистаминазы были прекращены уже за 48 часов до разрешающего впрыскивания.

В заключение настоящего обзора необходимо вновь подчеркнуть, что сведения, имеющиеся о происхождении гистамина в животном организме и его дальнейших превращениях при физиологических условиях и при некоторых патологических состояниях, еще далеко неполны. В отделе физиологической химии ВИЭМ предполагается поставить ряд исследований для уяснения отдельных этапов обмена гистамина в животном организме.

Как уже было указано, литература по гистамину огромна. Она отличается также тем, что отдельные авторы, работающие в различных странах (по гистамину, кроме СССР, интенсивно работают в Англии, Германии, Франции, Америке, Японии, Румынии, Швеции и в меньшей степени в Италии и других странах), недостаточно знают даже об уже напечатанных и еще меньше — о еще производимых работах. В результате по одному и тому же вопросу нередко почти одновременно появляются работы, частично повторяющие одна другую (например, часть работ Werle и одновременно Holtz), или же работы, не учитывающие уже имеющихся сведений (например, за самое последнее время — работы Zeller и Torisu). Поэтому цитировать литературу сколько-нибудь полно было бы не только чрезвычайно трудно, но и излишне. В данном обзоре по большей части по отдельным вопросам приведены только работы, заслуживающие наибольшего доверия и интересные по результатам, или же — в качестве примеров — 1—2 работы, первые и последние по времени.

В литературный указатель вошли только работы, приведенные в тексте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abderhalden E., Wien. klin. Wschr., 21, 815 — 816, 1937; Fermentforschung, 15, 285 — 290, 1937; Fermentforsch., 15, 360 — 381, 1937; Fermentforsch., 15, 522 — 528, 1937.
2. Ackermann D., Ztschr. f. physiol. Chemie, 65, 504 — 510, 1910. — 3. Ackermann D. u. Kutscher Fr., Ztschr. f. Biol., 54, 387 — 394, 1910. — 4. Ackermann D. u. Mohr M., Zeitschr. f. physiol. Chem., 255, 75 — 81, 1938. — 5. Ackroyd A. Hopkins, Bioch. Journ., 10, 551 — 576, 1916. — 6. Aird Z. a. Henderson W. K., Brit. Journ. Surg., 24, 773 — 779, 1937. — 7. Albus G. a. Feldermann F., Klin. Wschr., 17, 702 — 703, 1938. — 8. Ammon u. Dirscherl, Fermente, Hormone, Vitamine und die Beziehungen dieser Wirkstoffe zueinander, Leipzig, Thieme, 1938. — 9. Anrep P. V., Barsoum G. S. a. oth., Journ. Physiol., 96, 240 — 248, 1939. — 10. Arai M., Bioch. Ztschr., 122, 251 — 257, 1921. — 11. Barger G. a. Dale H. H., Journ. Physiol., 47, 499 — 503, 1911, Proc. the Chem. Soc., 26, 128 — 129, 1910; Journ. of the Chem. Soc., 97, 2592 — 2595, 1910. — 12. Barger P. a. Dale H. H., Zbl. f. Physiol., 24, 885 — 889, 1920. — 13. Bartosch R., Feldberg W. u. Nagel E., Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol., 237, 616 — 629, 1933. — 14. Bayliss W. M., Journ. Physiol., 2, — 32, 1901. — 15. Bertrand D. M. a. Berthelot A., Lancet, 1, 523 — 524, 1913. — 16. Berthelot A. et Bertrand D. M., C. r. Acad. Sci., 154, 1643 — 1644; 154, 1826 — 1828, 1912. — 17. Best C. H. a. McHenry E. W., Physiol. Rev., 11, 371 — 478, 1931. — 18. Best C. H., a. oth., Journ. Physiol., 62, 397 — 417, 1927. — 19. Bloch W. u. Pinösch H., Ztschr. f. physiol. Chem., 239, 286 — 241, 1936. — 20. Borghi R. e Tarantino C., Sperimentale, 82, 89 — 94, 1938. Ref.: Ber. f. d. ges. Physiol., 19, 297, 1938. — 21. Bruhl M. L., Ungar G. et Levillian A., C. r. Acad. Sci., 204, 1222 — 1224, 1937. — 22. Burchard H., Klin. Wschr., 13, 1073 — 1076, 1914. — 23. Busson B. u. Kirschbaum P., Zbl. f. Bakter., Abt. I, Orig., 65, 507 — 514, 1912. — 24. Campbell I. A., Quart. Journ. exper. physiol., 28, 231 — 241, 1938; Na'ure, 144, 3637, 113 — 114, 1939; Quart. Journ. exper. physiol., 29, 259 — 277, 1939. — 25. Crandall W. A. a. Young E. G., Bioch. Journ., 1133 — 1137, 1938. — 26. Dakin H. D., Bioch. Journ., 10, 319 — 323, 1916. — 27. Danforth D. N., Pr. c. Soc. exp. Biol. a. Med., 40, 39, 1939. — 28. Danforth D. H. a. Gorham, Amer. Journ. Physiol., 119, 294, 1937. — 29. Debus H., Li big's Ann. Chem., 107, 19, — 208, 1858. — 30. Delherm I. a. Gajdos A., L'histamine, Pharmacodynamie. Mode d'action. Methodes d'utilisation. Indications therapeutiques. Paris, Vigot, 1925. — 31. Dragstedt L. R., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 25, 289, 1928. — 32. Edlbacher S. u. Kraus I., Ztschr. f. physiol. Chem., 191, 225 — 242, 1930. — 33. Edlbacher S., Ztschr. f. physiol. Chem., 157, 106 — 114, 1926. — 34. Edlbacher S. u. Kraus J., Ztschr. f. physiol. Chem., 191, 225 — 242, 1930. — 35. Edlbacher S. u. Kraus F., Ztschr. f. physiol. Chem., 195, 267 — 272, 1931. — 36. Edlbacher S. u. N. ber M., Ztschr. f. physiol. Chem., 224, 261 — 272, 1934. — 37. Edlbacher S. u. Segesser A., Bioch. Ztschr., 290, 370 — 378, 1937. — 38. Eggert A. H., Journ. of Bacter., 37, 205 — 223, 1939. — 39. Eichler O. u. Speda G., Klin. Wschr., 17, 1811 — 1812, 1938. — 40. Elinger, Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol., 136, 129 — 157, 1918; Bioch. Ztschr., 215, 279 — 285, 1929; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 149, 34 — 347, 1930. — 41. Ewins A. I. a. Pym F. L., Journ. Chem. Soc., 99, 339 — 344, 1911. — 42. Feldberg W. u. Schielf E., Histamin, B., Springer, 1930. — 43. Friessinger N. et Gajdos A., Urticaire et histamine, Paris, Vigot, 1937. — 44. Fleisch A., Sibul I. u. Ponomarev, Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol., 230, 814 — 834, 1932. — 45. Fleisch A. u. Sibul I., Pflüg.

- Arch. f. d. ges. Physiol., 231, 787—804, 1933.—45. Gaddum I. H., Eingeleitet. v. Dale H. H., Gefässerweiternde Stoffe der Gewebe, Leipzig, Thieme, 1936.—46. Gaskell W. H., Journ. Physiol., 3, 48, 1880.—47. Guggenheim M., Die biogenen Amine, Berlin, Springer, 1924.—48. György P. u. Thannhauser S. I., Ztschr. f. physiol. Chem., 180, 286—304, 1929.—49. Haag F. E. u. Latz L., Ztschr. f. Immunitätsforsch., 96, 117—125, 1939.—50. Hanke M. T. a. Koessler K. K., Journ. biol. Chem., 50, 131—191, 1921.—51. Harding V. I. a. Young E. G., Journ. biol. Chem., 40, 227, 1919.—52. Harris K. E., Heart, 14, 161—176, 1927.—53. Heinsen H. A., Ztschr. f. physiol. Chem., 245, 1—10, 1936.—54. Heinsen H. A. u. Wolf H. I., Ztschr. f. klin. Med., 128, 213—222, 1935.—55. Holtz P., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., 175, 97—104, 1934; 186, 269—281; 187, 589—593, 1937; Klin. Wschr., II, 1561—1567, 1937; Naturwiss., 25, 14, 1937; Naturwiss., 25, 589, 1937; Ztschr. f. physiol. Chem., 259, 87—103, 1937. 56. Holtz P., Heise E. u. Spreyer W., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., 188, 580—592, 1938.—57. Kaunitz H., Neugebauer R. u. Schweiger E., Ztschr. f. d. ges. exp. Med., 103, 627—638, 1938.—58. Kendall A. I. a. Schmidt F. O., Journ. infect. Dis., 9, 250—259, 1926; P. oc. Soc. exper. Biol. a. Med., 24, 104—108, 1927.—59. Kiyokawa M., Osaka Jg. Kw., Z. 30, 324—3251, 1931; Ref. Journ. of Med. Sci., II Biochem., 3, 3, 31, 1937.—60. Knott F. A. a. Oriol G. H., Journ. Physiol., 70, 31 1930.—61. Knott F. A., Oriol G. H. a. Wits L. J., Guy's Hosp. Rep., 80, 421—442, 1930.—62. Koessler K. K. a. Hanke M. T., Journ. biol. Chem., 39, 539—584; 39 585—592., 1919; Journ. Biol. Chem., 59, 803—903; 59, 889, 1924; Journ. biol. Chem., 59, Proc. III, 1924.—63. Koessler K. K. a. Hanke M. T. a. Sheppard, Journ. infect. Dis., 43, 363—377, 1928.—64. Kotake Y. u. Konishi M., Ztschr. f. physiol. Chemie, 122, 230—236, 1922.—65. Kupper A., Erg. d. Physiol., 30, 153—202, 1930.—65a. Lang K., Bioch. ztschr., 301, 362—368, 1939.—65 Langenbeck, Die organischen Katalysatoren, Berlin, Springer, 1935.—67. Levy Bruhl M. et Ungar G., Ann. inst. Pasteur, 61, 828—829, 1938.—68. Levy Bruhl M. et Ungar A., C. r. Soc. Biol., 127, 1417—1418, 1938.—69. Lewis T., Blood Vessels of the human skin and their responses, London, Shaw, 1927.—70. Lewis Th. a. Doisy, Journ. biol. Chem., 36, 1, 19.8.—71. Lewis Th. a. Grant, Heart, 11, 209—265, 1924.—72. Lewis Th. a. Harmer I. M., Journ. Physiol., 62, 11, P., 1926.—73. Mackay M., Austral. Journ. of exp. Biol. a. Med., 16, 137—143., 1938.—74. Popielsky L., Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol., 178, 214, 1920.—75. Pyma Fl. Journ. Chem. Soc., 99, 668—682, 1911.—76. Rose W. C., Journ. biol. Chem., 48, 563—575, 1921.—77. Rose W. C. a. Cook K. G., Journ. biol. Chem., 64, 325—328, 1925.—78. Rose B. a. Brown I. S. L., Amer. Journ. Physiol., 124, 412—420, 1938.—79. Roth G. M. a. Rynearson E. M., Proc. Staff meet. Mayo Clin., 14, 353—358, 1939.—80. Sasaki T., Bioch. Ztchr., 41, 174—179, 1912; 59, 429—435, 1914; Journ. biol. Chem., 32, 527—532, 1917.—81. Schmidt G. W. u. Stähelin A., Ztschr. f. Immunitätsf., 60, 222—238, 1929.—82. Сиротинин Н., Acta med. URSS, 299—315, 1938.—83. Срибнер И. М. и Ковалева М. Т., Булл. экп. биол. и мед., 5, 145—148, 1938.—84. Szendrö P., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., 157, 16—137, 1930; Arch. f. d. ges. Physiol., 228, 742 750, 193.—85. Tarras-Wahlberg R., Skand. Arch. f. Physiol., Suppl. zu B1. 73, 1936.—86. Torisu T., Jap. Journ. med. sciences, IV, Pharmac., 12, I, 1—9, 1939.—87. Trethewie E. R., Austral. Journ. exp. Biol. a. Med., 16, 225—232, 1938; 17, 145—157, 1939; Journ. Physiol., 94, 11—13, 1938.—88. Ungar G., Parrot I. L. et Levillan A., C. r. Soc. Biol., 125, 1015—1017, 1937.—89. Wen I. C., Chang H. C. a. Wong A., Chin. Journ. Physiol., 10, 559—570. 1 36.—90. Wels P., Arch. f. exp. Pathol. u. Ther., 184, 101—102, 1936; 188, 265—278, 1938; Strahlentherapie, 58, 1—52, 937.—91. Werle E., Bioch. Ztschr., 288, 232—2 3, 1936.—92. Werle E. u. Heitzer, Bioch. Ztschr., 294, 420—437, 1938.—93. Werle E. u. Herrmann, Bioch. Zeitschr., 291, 105—121, 1937.—94. Werle E. u. Mennicker, Bioch. Zeitschr., 291, 325—328, 1937.—95. Windaus A. u. Vogt W., Ber. d. Deut. chem. Ges., 40, 3691—3695, 1907.—96. Wohl A. u. Marckward W., Ber. d. Deutsch. chem. Ges., 22, 568—580, 1889.—97. Wolf H. I. u. Heinsen H. A., Arch. f. d. ges. exp. Pathol. u. Pharmak., 179, 15—23, 1935.—98. Zeller E. A., Naturwiss., 292, 578, 1938; Helvet. chim. Acta, 21, 164—1665, 1938.—99. Zeller E. A. u. Schär R., Schw. med. Wschr., 68, 1318—1319, 1938.—100. Zeller E. A., Schär R. u. Stähelin S., Helvet. chim. Acta, 22, 837—851, 1939.—101. Zipf K., Arch. f. d. exp. Pathol. u. Ther., 121, 259—325, 1927; Erg. d. Hygiene, 20, 349—381, 193.—102. Zipf K. u. Gebauer A., Klin. Wschr., 1, 754, 1937; Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., 187, 501—505, 1937.—103. Zunz E., C. r. Soc. Biol., 82, 1078—1080, 1920.

ÜBER DEN URSPRUNG DES HISTAMINS IM TIERISCHEN ORGANISMUS

V. Borowsky

Aus der Abteilung für physiologische Chemie (Leiter: Prof. S. J. Kaplanski) des Instituts für experim. Medizin der UdSSR

О ДЕЙСТВИИ АЦЕТИЛХОЛИНА НА СКЕЛЕТНУЮ МЫШЦУ
ЛЯГУШКИ

И. Беритов (Тбилиси)

Поступила в редакцию 20.II.1939 г.

На том основании, что ацетилхолин существует в мышечной системе и усиленно образуется в ней в связи с ее деятельностью и что ацетилхолин активно действует на мышцу, приводя ее в деятельное состояние возбуждения, многими исследователями было сделано следующее теоретическое заключение: ацетилхолин играет существенную роль в передаче нервных импульсов от нервных окончаний к мышечным волокнам, причем предполагается, что нервные окончания двигательного нерва выделяют ацетилхолин, который и раздражает возбудимую систему мышцы.

Я не буду приводить литературу по этому вопросу, полагая, что в основном она уже хорошо известна. Отмечу только, что сторонники означенного выше взгляда непонятным образом совершенно игнорируют известные, хорошо установленные факты относительно передачи возбуждения в мышце. Авторы исключительно основываются на той небольшой серии наблюдений, которую они сделали одним методом на чрезвычайно ограниченном материале.

Такой подход к решению самых основных проблем физиологии я считаю в корне неправильным. Я считаю обязательным для каждого исследователя, чтобы он, прежде чем выставить новую теорию, доказал неправильность существующей господствующей теории, причем, создавая новую теорию, учитывал всю ту сумму фактов, которая известна по поводу данного явления.

Настоящая работа имеет задачей: 1) изучение природы физиологического действия ацетилхолина на скелетную мышцу; 2) выяснение физиологической роли, какую может играть ацетилхолин, образуемый в самой мышце.

Опыты велись на *m. sartorius* и *m. pectoralis pars abdominalis* лягушки (*R. esculente var. ridibunda*) в течение всего 19:8 г. Эти мышцы считаются физиологически разными. *M. sartorius* относят к группе чисто «нетонических» мышц, а *m. pectoralis pars abdominalis* — к группе «тонических». Они разнo относятся к различным ядам, в частности, к ацетилхолину. Это обстоятельство и побудило нас к параллельному исследованию той и другой мышцы. В одних опытах обе мышцы препарировались целиком. В других опытах мышцы не вырезывались, а только отпрепарировался дистальный или проксимальный конец для соединения с миографом. При этих условиях кровообращение в мышцах сохранялось. Механические эффекты записывались на кимографе миографом Энгельмана. Миограф не был нагружен; мышца растягивалась только собственным весом миографа 2,5 г; только иногда прибавлялась еще нагрузка 5—10 г. В некоторых случаях производилась запись отдельных участков мышцы.

В первых опытах употреблявшийся нами ацетилхолин был приготовлен в нашей лаборатории проф. П. Кометиани из холина Kahlbaum. В последующих опытах мы пользовались ацетилхолином Kahlbaum. Оба препарата действовали на мышцы совершенно одинаково. Ацетилхолин растворялся в рингере в концентрации от 1:1 000 000 до 1:500 и применялся или путем капания раствора на мышцу, или же путем прикладывания кусочков фильтровальной бумажки величиной в 2—4 мм, намоченных в растворе ацетилхолина.

На вырезанных мышцах часть опытов производилась сейчас же после выделения. Другая часть опытов велась после того, как мышцы предварительно пролежали в растворе Рингера 1—4 часа при комнатной температуре.

Результаты опытов

Как известно, ацетилхолин вызывает в скелетной мышце как быстрое сокращение, обусловленное возбуждением, так и контрактуру без возбуждения. Мы подробно исследовали характер действия ацетилхолина на *m. sartorius* и *m. pectoralis pars abdominalis* и обнаружили определенную разницу в действии ацетилхолина на ту и другую мышцу. Как на мышцах с сохраненным кровообращением, так и на вырезанных мышцах ацетилхолин не всегда производит оба вида сокращения. Быстрое сокращение, регистрируемое миографом или заметное на-глаз в виде подергивания отдельных пучков, наступает только при очень хорошем функциональном состоянии препарата. На вырезанных мышцах при заведомо ненормальном функциональном состоянии быстрое сокращение наблюдается очень редко на *m. pectoralis pars abdominalis* и чаще на *m. sartorius*. В этих случаях сокращение имеет с самого начала контрактурный характер (рис. 1 и 2).

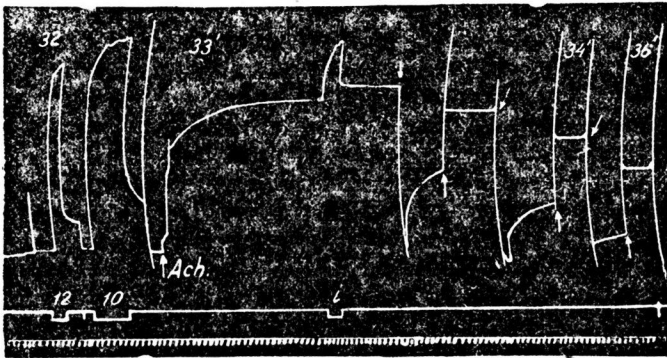


Рис. 1. 7.XII.1938 г. *M. pector. p. abdom.* Мышца после выделения 20 минут пролежала в рингере. Сначала было произведено пробное тетаническое раздражение проксимальной трети в нервном участке, причем сокращалась вся мышца, максимум при 10 см расстояния катушки. Затем был применен ацетилхолин, 3 капли 1 : 2000. Наступило значительное быстро протекавшее укорочение мышцы, а затем контрактура, которая держалась свыше 3 минут. Мышца три раза растягивалась рукой при остановленном кимографе (стрелка сверху!). После каждого растяжения контрактура сама восстанавливалась на некоторую высоту, но каждый раз все слабее. Контрактура восстанавливалась сильнее, когда миограф поднимался рукой и мышце давалась возможность укоротиться без нагрузки (стрелка снизу!). Внизу — время в секундах.

Быстрые сокращения отсутствуют или значительно ослабевают при повреждении в связи с вырезанием, при обескровливании, при утомлении, при повторном отравлении ацетилхолином. Быстрые сокращения отсутствуют вообще на мышцах от истощенных лягушек, даже если они не вырезаны и не лишены кровообращения. Во всех этих случаях возбудимость мышцы сравнительно низкая, но сократительная способность на сильное, прямое или не прямое раздражение может быть большая — свыше 50%. Да, и контрактура, вызванная на таких мышцах, может быть большая, в о обенности на *m. pectoralis pars abdominalis*, которая от ацетилхолина при отсутствии быстрых сокращений может дать контрактуру высотой до 50% нормальной длины (рис. 2).

Характерно, что на вырезанном *m. pectoralis* ацетилхолин применялся более сотни раз в разных концентрациях — от 1 : 1 000 000 до 1 : 500, и только несколько раз наблюдалось ясно выраженное быстрое сокращение. Один из этих случаев дан на рис. 1. В то же время на *m. sartorius* оно получалось более или менее регулярно и только

редкие препараты от истощенных лягушек не давали его. Мы много раз вырезывали обе мышцы у одной и той же лягушки, причем они сейчас же соединялись с миографом и подвергались действию ацетилхолина. Обычно результат был такой: *m. sartorius* дает на ацетил-

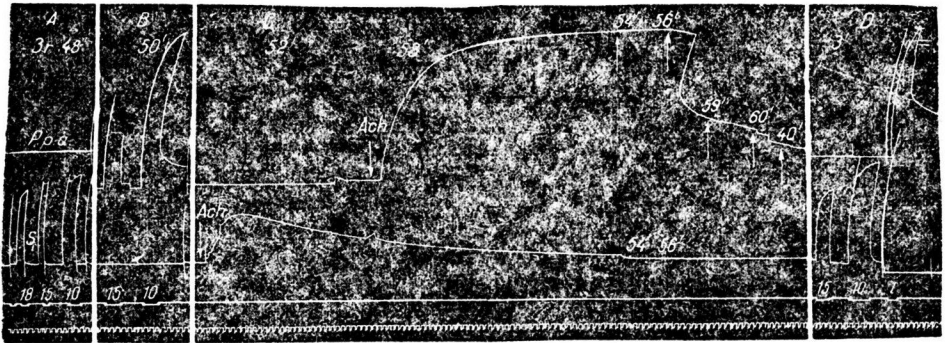


Рис. 2. 8. VI. 1938 г. Записываются *m. pect. p. abdom.* (верхняя кривая) и *m. sartorius* (нижняя кривая). Обе мышцы от одной лягушки. В опыте А даны миограммы тетанического раздражения *sartorius* при 18, 15 и 10 см расстояния катушек. Мышца укоротилась максимум на 12 мм. В опыте С дается ее сокращение от ацетилхолина 1:20 000 (несколько капель раствора). Мышца сначала дала ряд вздрагиваний, а затем контрактуру, которая через 6—7 секунд достигла максимума — 7 мм укорочения. В опыте В даются тетанические эффекты *m. pect. p. abdom.* Максимум укорочения 22 мм при сильном раздражении в 10 см расстояния катушки. В опыте С та же мышца отравлялась ацетилхолином 1:20 000. Сокращение медленно нарастало в течение 1 минуты и укорочение достигало 21 мм. В момент, обозначенный звездой, случайно был задет миограф и мышца была растянута. Стрелки указывают моменты остановки кимографа. В опыте D через несколько минут опять тетанические эффекты той и другой мышцы при тех же максимальных силах раздражения; при этом высота сокращения та же, что была вначале

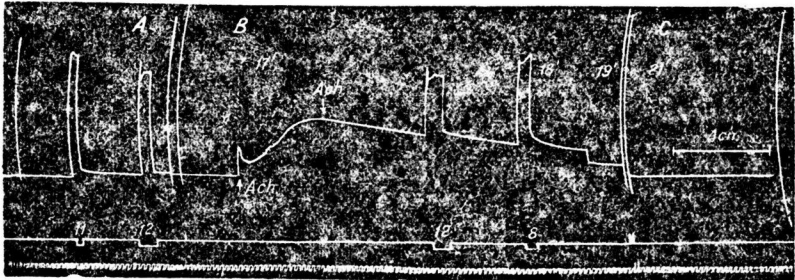


Рис. 3. 8. XII. 1938 г. *M. sartorius*. Мышца вырезана. Проксимальная часть фиксирована, записывается дистальный конец. Раздражается проксимальная треть тетанически. Порог 12 см. Ацетилхолин 1:2500 по несколько капель приливался два раза в опыте В и через 4 минуты в опыте С. Первое приливание дало типичный эффект, второе не дало эффекта совсем, хотя электрическое раздражение вызывало тетанус еще во время контрактуры

холин сначала быстрое сокращение, а затем контрактуру, а *m. pectoralis* — с самого начала (рис. 2) контрактуру.

Характер контрактурного эффекта на *m. pectoralis* всегда был такой, как на рис. 2: медленный подъем в течение нескольких десятков секунд, затем длительное плато в течение нескольких минут и, наконец, чрезвычайно медленное падение в течение многих минут (от 5 до 10 минут и более). *M. pectoralis pars abdominalis* в отношении контрактуры типично отличается от *m. sartorius*. На этой мышце подъем контрактуры продолжается несколько секунд; достигнув

максимума укорочения, мышца сейчас же начинает расслабевать; весь эффект держится не более 1—1,5 минуты (рис. 2).

Далее, характерно, что *m. pectoralis* всегда дает более значительное контрактурное укорочение, чем *m. sartorius*. Мышца укорачивается в предельных случаях на 50%, как при тетанусе. На *m. sartorius* никогда не наблюдалось, чтобы укорочение ее при ацетилхолиновом отравлении достигало 50%. При тетаническом раздражении мышца может укоротиться на 50—60%, но ацетилхолиновое укорочение всегда ниже получаемого на том же препарате от максимального тетанического раздражения. Наконец, на *m. pectoralis* можно вызвать значительную, даже максимальную контрактуру много раз, даже при промежутках между отравлениями не более 5—10 минут. На *m. sar-*

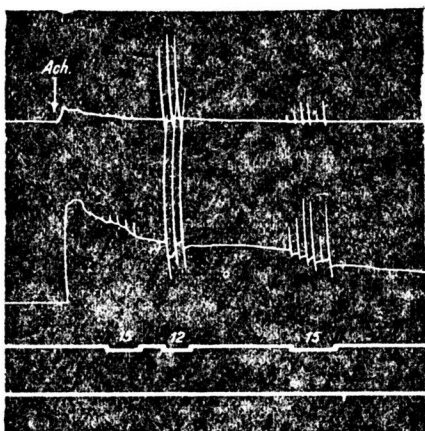


Рис. 4. 13.VI.1938 г. *M. sartorius* длиной 53 мм. Проксимальный конец фиксирован, дистальный соединен с миографом (нижняя кривая); кроме того, с миографом связана проксимальная треть мышцы на расстоянии 17 мм от проксимального конца. Ацетилхолин 1:10 000 приложен на смоченных бумажках на границе между дистальной и средней третями. Дистальная треть изредка раздражается отдельными индукционными ударами. Раздражающие платиновые электроды связаны с мыш-

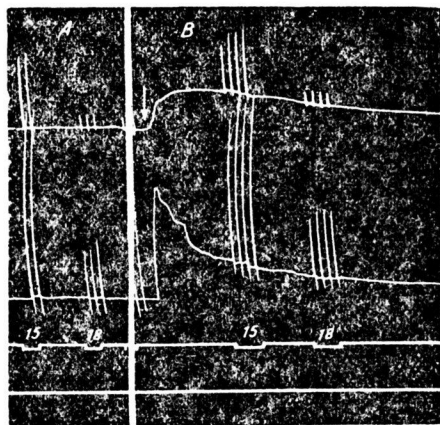


Рис. 5. Тот же препарат, что на Рис. 4. В опыте В отравлялась ацетилхолином 1:10 000 проксимальная треть посредине. Кроме того, раздражалась дистальная треть отдельными индукционными ударами до и во время отравления. Прочие объяснения в тексте

цей ниткой, смоченной физиологическим раствором. Наверху дано схематическое изображение соединения мышцы: *Pr* — проксимальный конец. *D* — дистальный; *EE₁* — электроды. *Ach* — место приложения ацетилхолина.

torius повторенное отравление через такой же промежуток времени не дает контрактуры (рис. 3).

Итак, отношение *m. sartorius* и *m. pectoralis* к ацетилхолину неодинаково. Каждая мышца реагирует на его воздействие своеобразно: *m. sartorius* при отсутствии кровообращения дает, как правило, начальное быстрое сокращение; *m. pectoralis* дает быстрое сокращение только в редких случаях; *m. sartorius* дает гораздо менее длительную и менее сильную контрактуру, чем *m. pectoralis*.

На невырезанных, с ненарушенным кровообращением, находящихся в совершенно свежем состоянии мышцах ацетилхолин вызывает каж-

дый раз наравне с быстрым сокращением и контрактуру. Но на *m. pectoralis* контрактура нарастает много медленнее и длится много больше времени, чем на *m. sartorius*. В этих опытах отпрепаровывался только дистальный конец мышцы на расстоянии до 1 см для соединения с миографом.

Полученные результаты дают новое представление об отношении скелетных мышц к ацетилхолину. Как известно, по исследованию Sommerkamp (18) и Wachholder (10) мышцы скелета делятся на три группы: одна группа реагирует только быстрым сокращением, другая только контрактурой, а третья — и тем, и другим сокращением. Эти же авторы относят *m. sartorius* к первой группе, а *m. pectoralis pars abdominalis* — ко второй группе. Наши опыты показывают, что обе

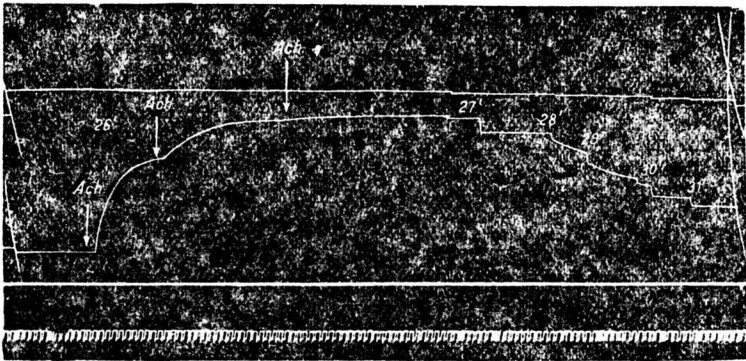


Рис. 6. 19.VI.1938 г. *M. pect. p. abdom.* длиной 47 мм. Фиксирован проксимальный конец. Дистальный соединен с миографом (нижняя кривая). Кроме того, с миографом связана проксимальная треть длиной 18 мм (верхняя кривая). Отравлялась несколькими каплями ацетилхолина (1 : 10 000) дистальная часть. Мышца была наклонена вниз дистальным концом, так что раствор не мог распространиться на проксимальную часть. Каждая стрелка указывает момент действия одной капли ацетилхолина. Кимограф останавливался несколько раз на 1 минуту

мышцы при более или менее нормальном функциональном состоянии реагируют на действие ацетилхолина как быстрым сокращением, так и контрактурой. Разница между этими мышцами существует только в отношении характера контрактуры, как об этом уже подробно указывалось выше. Значит, деление мышц на группы в отношении ацетилхолина требует поправки. При этом делении нужно принять во внимание только характер контрактуры, и в этом отношении скелетные мышцы следует делить только на две группы: группа мышц с короткой контрактурой, как *m. sartorius*, и группа мышц с длительной контрактурой, как *m. pectoralis pars abdominalis*.

Мы поставили специальные опыты для выяснения характера ацетилхолинового эффекта на вырезанных мышцах. Мы соединяли свободный конец мышц с одним миографом и, кроме того, середину мышцы с другим миографом. Это дает возможность изучить быстро протекающую часть сокращения и контрактуру отдельно друг от друга, ибо при локальном применении ацетилхолина в одной части мышцы быстро протекающая часть сокращения должна охватить всю мышцу, а контрактура — ограничиваться тем участком, где прикладывается ацетилхолин. Так, на рис. 4 приведен опыт, в котором отравлялась свободная дистальная мышца и регистрировалась наравне со всей мышцей еще отдельно проксимальная треть. Ацетилхолиновый эффект на всей мышце выразился в быстро протекающем

сокращении и длительной контрактуре, проксимальная же треть мышцы реагировала только начальным, быстро протекающим сокращением. Это же явление было получено моим сотрудником Нарикашвили несколько другим способом, который применялся мной раньше для изучения происхождения контрактуры Тигеля (16).

Записанные на рис. 4 быстрые сокращения проксимальной части *m. sartorius* — небольшой высоты, ибо они соответствуют только $\frac{1}{3}$ мышцы и при этом той части, которая вообще обладает малой сократительной способностью. Когда дистальный конец раздражается отдельными индукционными ударами, то и тогда сокращение проксимальной части выражено слабее, чем всей мышцы [Беритов (1), Картозин (12)]. Это хорошо видно и на рис. 5.

Что действительно разница в высотах быстрого сокращения зависит от указанных условий, подтверждается опытами, когда *m. sartorius* отравлялся в проксимальной трети (рис. 5). В этом случае также вся мышца давала более значительное быстрое сокращение, чем проксимальный конец. Контрактура же всей мышцы была совершенно такой же высоты и длительности, как и в проксимальной отравленной части.

Когда отравленный участок реагирует только контрактурой, тогда вся отравленная часть мышцы не сокращается, как это было показано также Нарикашвили. Так, на рис. 6 показано локальное отравление в дистальной части *m. pectoralis pars abdominalis*; проксимальная часть мышцы в этом случае совершенно неподвижна.

Характер быстрых сокращений *m. sartorius* дает основание заключить, что мы имеем не один мышечный импульс возбуждения, а целый ряд их. По высоте и длительности эти сокращения являются типичными тетанусами. Отсюда вытекает, что на *m. sartorius* при его свежем состоянии ацетилхолин действует как химический раздражитель, вызывая ряд импульсов возбуждения. Это хорошо было известно по электрографическим исследованиям и других авторов [Brown (4), Revelos (5), Rosenblueth и Luco (3)]. Но то обстоятельство, что это быстрое сокращение никогда не достигает той высоты, как это бывает при сильном прямом или непрямом раздражении мышцы или же при ее рефлекторном возбуждении, указывает, что ацетилхолин действует раздражающим образом не на все мышечные волокна, а только на некоторые из них.

Итак, вызываемое ацетилхолином быстрое сокращение носит тетанический характер и распространяется по всей мышце; контрактура не ограничивается тем участком, куда был приложен ацетилхолин.

Мы поставили также опыты для выяснения отношения безнервных участков мышцы к ацетилхолину. Известно, что ацетилхолин действует на кураризованные и денервированные мышцы. Но все авторы утверждают, что ацетилхолин оказывает свое действие через нервные области [Rosenblueth и Luco (3), Brown (4), Рабиновская (5)]. Мы обратили большое внимание на этот вопрос и произвели несколько серий опытов как на вырезанных, так и на неповрежденных мышцах с сохраненным кровообращением.

Для точного исследования этого вопроса мы применяли ацетилхолин локально (кусочки смоченной ацетилхолином фильтровальной бумаги) в разных участках вдоль всей мышцы. Сокращение наступило в каждом свежем участке даже при приложении бумажек, смоченных ацетилхолином, к безнервным участкам *m. sartorius* на расстоянии 1—4 мм от проксимального конца и к дистальному безнервному участку *m. pectoralis* [Лежава и Менусаурбусу (17)],

В большинстве случаев сокращение носило характер контрактуры и строго ограничивалось отравленным участком. Так получалось на вырезанных мышцах. В этом мы убедились двояким путем. В одной серии опытов локально отравлялись разные свежие участки. Этим путем можно вызвать друг за другом ряд локальных сокращений как в нервных, так и в безнервных участках мышцы. Если записывать на кимографе отдельные участки, то ясно видно, что каждый раз реагирует тот участок, который отравляется. В другой серии опытов мы поступали иначе. Мы просто вырезали нервные и безнервные участки мышцы и подвергали их отравлению. Затем гистологическим исследованием устанавливалось, в какой мере взятый безнервный участок фактически лишен двигательных нервных элементов. Оказа-

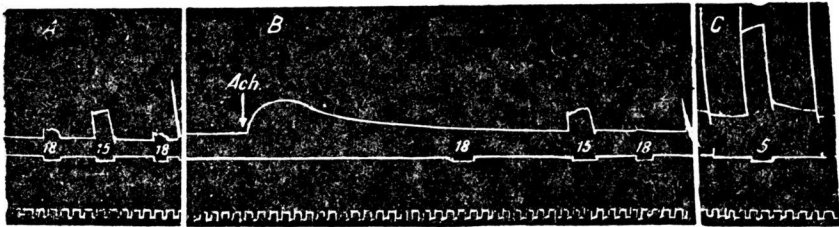


Рис. 7. 2.VI.1938 г. Проксимальный безнервный участок *m. sartorius* длиной 9 мм. В опыте А порог тетанического раздражения—18 см расстояния катушек. В опыте В мышца смочена несколькими каплями ацетилхолина в растворе 1 : 30 000. В период падения контрактуры опять определялись пороги: 18 см уже не давал эффекта, а 15 см дал эффект немного слабее, чем до отравления. В опыте С вызывалось максимальное тетаническое сокращение, мышца укоротилась на 2,2 мм, что составляет 24%

лось, что как нервные, так и совершенно безнервные участки на действие ацетилхолина отвечают только контрактурой. Так, на одном препарате проксимальный безнервный участок *m. sartorius* длиной в 7 мм от максимального тетанического раздражения сокращался на 21%, а от ацетилхолина (1 : 20 000)—на 7%. На другом препарате тетаническое раздражение давало укорочение на 24%, а на ацетилхолин (1 : 30 000) мышца реагировала контрактурой с укорочением на 10% (рис. 7).

Обычно центральные нервные участки дают более значительную контрактуру на ацетилхолин, чем безнервные. Как уже указывалось, ацетилхолиновый тетанический эффект в нервных участках проявляется также сильнее.

На неповрежденных, с ненарушенным кровообращением мышц ацетилхолин вызывал в безнервных участках не только длительное контрактурное сокращение. Это быстро протекающее сокращение проявлялось почти всегда в виде фибриллярных подергиваний, распространявшихся вдоль мышцы на большом расстоянии. Иногда смачивание мышцы ядом вызывало быстрое укорочение. Это видно на рис. 8 и 9, на которых приводятся опыты, где дистальный безнервный конец *m. sartorius* и проксимальный безнервный конец *m. pectoralis* только у самого конца отравлялись ацетилхолином. В обоих случаях сначала наступало небольшое быстрое сокращение, а затем сейчас же следовало небольшое же контрактурное сокращение.

В приведенных опытах ацетилхолин имел возможность распространиться по всей мышце через кровь, но характер ацетилхолинового эффекта прямо указывает, что он целиком вызывается из отравленного безнервного участка. Если бы и в этом случае ацетилхолин

действовал через нервные участки, то эффект должен был быть значительно больше.

На рис. 10 приводится опыт, в котором ацетилхолиновый эффект вызывался на *m. pectoralis* сначала при отравлении дистального безнервного участка, а потом середины мышцы. В обоих случаях было

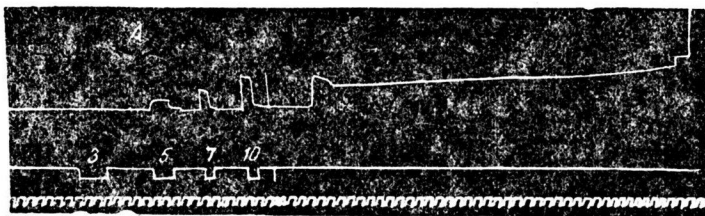


Рис. 8. 4.I.1939 г. *M. pect. p. abdom.* Отпрепарован только проксимальный конец для соединения с многографом. В опыте А дистальный конец раздражался разрядами конденсатора (релаксационный генератор) с ритмом 25—30 в 1 секунду. Электроды сверху приложены на дистальный безнервный конец на расстоянии 1—4 мм от конца. Цифры на сигнальной линии означают силу тока в условных единицах. Затем электроды удалялись и в опыте В мышцы смачивались ацетилхолином 1:10 000 на том же месте. В результате наступали сначала быстрые сокращения, а затем длительная контрактура

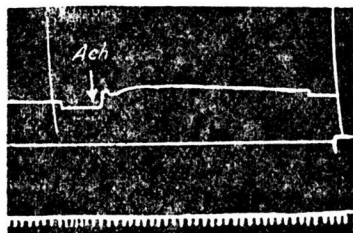


Рис. 9. *M. sartorius* из того же препарата лягушки, как на рис. 8. Мышца не вырезана, перерезано только дистальное сухожилие, связанное с многографом. На проксимальный безнервный конец, на расстоянии 0—3 мм от конца, приложена бумажка, смоченная ацетилхолином 1:2 000. Сначала наступило быстрое сокращение небольшой амплитуды, а вслед за ним — контрактурное сокращение

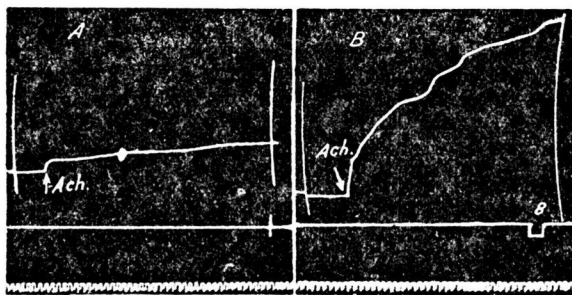


Рис. 10. 7.I.1939 г. *M. pect. p. abdom.* Мышца не вырезана. Регистрируется за проксимальный конец. В опыте А смоченная ацетилхолином 1:2 000 бумажка приложена на расстоянии 2—4 мм от дистального конца. В опыте В такое же отравление произведено посредине мышцы, т. е. в нервных участках. В обоих случаях эффект начинался быстрым сокращением, а затем следовала контрактура, которая при срединном отравлении нарастала много сильнее, чем при проксимальном отравлении

получено как начальное быстрое сокращение, так и последующая контрактура, но интенсивность сокращения при отравлении середины мышцы была в 5 раз больше, чем при отравлении дистального участка.

Итак, свежие безнервные участки мышцы, находящиеся в хорошем функциональном состоянии, реагируют на ацетилхолиновое отравление сначала быстрым сокращением, а потом контрактурой. На вырезанных и поврежденных мышцах безнервные участки отвечают на воздействие ацетилхолина только контрактурой. Ацетилхолино-

вые эффекты на безнервных участках выражены всегда значительно слабее, чем на нервных участках. Это обусловливается вообще сравнительно низкой возбудимостью и малой сократительной способностью безнервных участков. Отсюда следует, что ацетилхолин не является специфическим раздражителем нервной области мышц и что он действует раздражающим образом вообще на возбудимую систему мышцы.

Влияние ацетилхолина на возбудимость мышцы исследовалось многими авторами, и почти все приходили к тому заключению, что когда ацетилхолин вызывает сокращение, он обычно понижает воз-

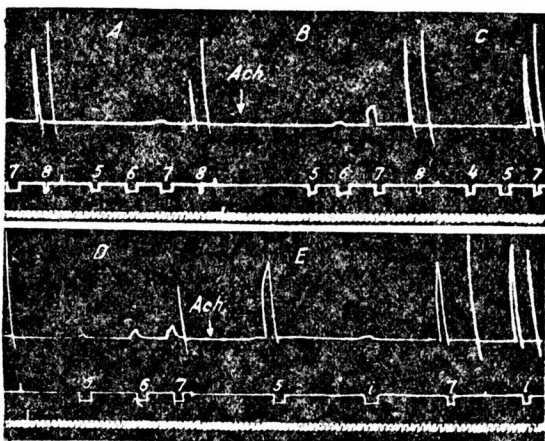


Рис. 11. 16.XII.1938 г. *M. sartorius*. Свежий препарат. Проксимальный конец зафиксирован, а дистальный соединен с миографом. Раздражался тетанизирующими разрядами безнервный участок на расстоянии 2—6 мм от проксимального конца. Даны два опыта с отравлением. В опыте А определялся порог, а затем в опыте В проксимальный участок мышцы в области электродов обливался ацетилхолином 1:1 000 000. Сейчас же после этого порог понизился, а эффект повысился. Пороги оказались пониженными также и через 1 минуту (опыт С). В опыте D через 14 минут опять сначала даны пороговые эффекты до отравления, а потом, в опыте E— после более сильного отравления ацетилхолином 1:100 000. После отравления пороги сильно понизились, а эффекты оказались чрезвычайно усиленными. Через 1—2 минуты (опыт F) эффект все еще был усилен. На сигнальных линиях цифры указывают силу конденсаторного разряда в условных единицах. Внизу— время в секундах.

будимость. Только некоторыми авторами отмечено небольшое повышение напряжения в мышце, приписываемое сосудорасширяющему действию ацетилхолина [Brown (4), Dale и Feldberg (19)].

При специальном исследовании действий подпороговых концентраций ацетилхолина не было замечено никакого изменения возбудимости [Hess и v. Neergaard (20), Blair (9)]. Эти наблюдения противоречат общеизвестным фактам, что если вещество вызывает возбуждение, оно должно и повышать возбудимость при некоторой малой концентрации.

Мы также задались целью изучить действие ацетилхолина на возбудимость мышцы.

Мы раздражали нервные и безнервные участки мышцы *m. sartorius* и *m. pectoralis pars abdominalis* и изучали как изменение порогов раздражения, так и высоты одиночных и тетанических сокращений под влиянием таких концентраций ацетилхолина, которые или совсем не дают сокращения, или дают его в очень слабой форме. Для этой цели мы пользовались растворами ацетилхолина 1:10 000 000, 1:1 000 000 и 1:100 000. Опыты велись на свежих препаратах мышцы, только что вырезанных или полежавших в растворе Рингера от 30 минут до 2 часов. Раздражение производилось разрядами конденсатора, причем разряд производился попеременно то в одном.

то в другом направлении. Разряды конденсатора имеют то преимущество перед индукционными ударами, что они в своей раздражающей силе абсолютно равномерны, чего не бывает при индукционных ударах, ибо последние под влиянием окисления контактов и первичной цепи легко меняются в своей интенсивности.

В этих опытах важнее всего соблюдение таких условий, чтобы пороги не менялись сами собой от высыхания или передвижения мышцы на электродах. С этой целью мышца опускалась проксимальным концом вниз и через каждую минуту смачивалась по всей длине каплями раствора Рингера. Так как капли быстро стекают вниз, то можно добиться того, что пороги не будут меняться после такого смачивания. Если раствор ацетилхолина был неактивный, т. е. не вызывал сокращения, тогда он приливался и на раздражаемый участок. Если же он вызывал сокращение, тогда мышца наклонялась вниз дистальным концом и раствор ацетилхолина приливался подалеже от раздражаемого участка на дистальную половину; это делалось для того, чтобы наступившее укорочение не произвело передвижения участков мышцы на электродах.

Опыты с изучением возбудимости мышцы под влиянием ацетилхолина показали, что каждый раз под влиянием слабых субминималь-

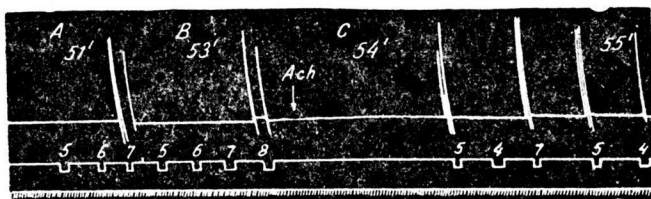


Рис. 12. 16.XII.1938 г. М. sartorius. Электроды на нервном участке, посередине мышцы. Сначала в опыте А и В два раза определялся порог до отравления. Каждый раз перед определением порогов мышца смачивалась раствором Рингера. Затем в опыте С мышца обливалась тремя каплями раствора ацетилхолина 1:100 000 и снова определялся порог. Так как в данном случае мышца возбуждалась через нервную область, то эффект уже при порогах был сильным. До отравления сильное сокращение получается от передвижения мышцы на электродах (оно имеет клонический характер), а после отравления такой же эффект получается при 5 единицах

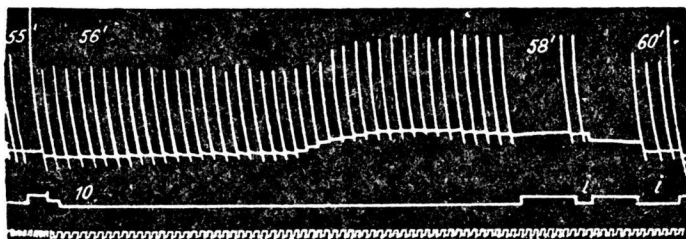


Рис. 13. 1.XII.1938 г. М. pect. p. abdom. Проксимальный конец зафиксирован. Мышца фиксируется за дистальный конец, наклонена этим концом вниз. Раздражался нервный участок на расстоянии 10—14 мм от проксимального конца отдельными разрядами конденсатора. Во время раздражения дистальная часть мышцы смочена несколькими каплями ацетилхолина 1:1 000 000, причем капли стекают к дистальному концу. На фоне контрактуры заметно усиление одиночных сокращений. На проксимальной части на-глаз сокращения от ацетилхолина незаметно и мышца на электродах не передвигалась

ных концентраций ацетилхолина как в нервных, так и безнервных участках мышцы возбудимость повышается (рис. 11 и 12).

Повышение двигательных эффектов в отравленном участке происходит не только в случае его непосредственного раздражения разрядами конденсатора, но и в том случае, когда он сокращается путем распространения возбуждения. Например, если отравить дистальную часть мышцы, а раздражать проксимальную, то усиление двигательных эффектов получается в дистальной части, которая

приходит в активное состояние от распространяемого возбуждения. Значит, в отравленном участке происходит не только повышение возбудимости, но и усиление процесса возбуждения.

Повышение возбудимости наблюдается также при пороговых концентрациях, т. е. при малых концентрациях, вызывающих небольшую контрактуру. Это хорошо можно было наблюдать на *m. pectoralis*, который дает заметную контрактуру при таких малых концентрациях ацетилхолина, как 1 : 1 000 000 и даже 1 : 10 000 000. Если контрактура слабая, то усиление одиночных сокращений наблюдается

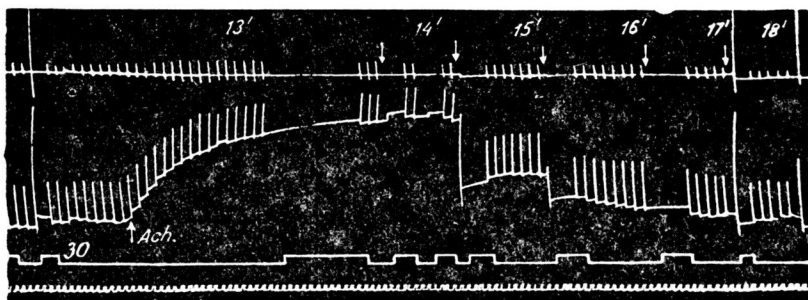


Рис. 14. 25. XII. 1938 г. *M. pect. p. abdom.* Проксимальный конец зафиксирован. Регистрируется вся мышца за дистальный конец и, кроме того, проксимальная часть на расстоянии 0—4 мм от конца отдельными разрядами конденсатора. Раздражался безнервный участок на расстоянии 0—4 мм от конца отдельными разрядами конденсатора. Во время такого раздражения дистальная часть смачивалась двумя каплями ацетилхолина 1 : 1 000 000. Одновременно с развитием контрактуры на дистальной части одиночные сокращения немного уменьшались, но после ослабления контрактуры одиночные сокращения оказывались усиленными. Одновременно с развитием контрактуры усиливались и одиночные сокращения в проксимальной части, вероятно, от проникновения ацетилхолина в проксимальную часть. Одиночные сокращения возвращались к норме через 4—5 минут от момента отравления. Стрелки означают остановку кимографа

на фоне этой контрактуры, как это, например, видно на рис. 13. Если же контрактура большая, тогда усиление одиночных сокращений обнаруживается после расслабления контрактуры (рис. 14). Очевидно, это происходит благодаря большой длительности состояния повышенной возбудимости. Обычно повышенная возбудимость от ацетилхолина удерживается в течение 2—4 минут. Но, конечно, повышение возбудимости имеется и во время более значительной контрактуры, но только его нельзя обнаружить путем одиночных сокращений на фоне контрактуры.

На рис. 14 видно, что большая контрактура может ясно маскировать усиленный механический эффект на одиночные раздражения.

При больших концентрациях ацетилхолина 1 : 10 000—1 : 2 000 возбудимость мышцы безусловно ослабевала. Пороги значительно повышались. Сокращения от электрического раздражения ослабевали. Это происходило на *m. sartorius* даже в тех случаях, когда контрактура была слабая. Если контрактура была зачатейная, тогда понижалась и величина максимального тетанического сокращения. Это вполне согласуется с наблюдениями многих авторов [Brown (4), Dale и Feldberg (19), Rosenblueth и Luco (3)]. Но если в результате многократного отравления мышцы перестают реагировать сокращением на ацетилхолин, то в таких случаях повторное отравление не влияет более или менее определенно на возбудимость и сократительную способность мышцы.

Мы также исследовали проведение возбуждения через участки

мышцы, локально измененные ацетилхолином большой концентрации. Оказалось, что в определенном числе мышечных волокон проведение возбуждения прерывается точно там, где имеется ацетилхолиновая контрактура. Поэтому сократительный эффект распространяемого возбуждения ослабевает не только в этом участке, но и в дальнейших неизмененных участках. Это, например, хорошо видно

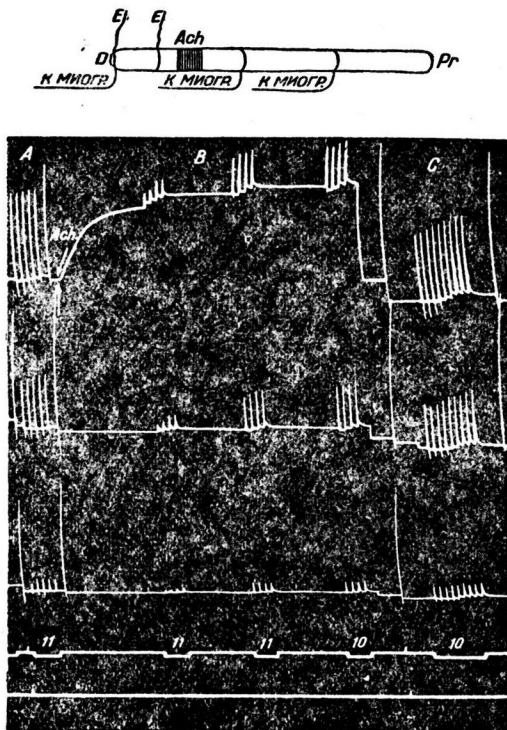


Рис. 15. 11.VI.1938 г. *M. pect. p. abdom.* длиной 50 мм. Проксимальный конец фиксирован, дистальный связан с миографом (верхняя кривая). Кроме того, с миографами связаны два участка: на расстоянии 35 мм (средняя кривая) от проксимального конца. Дистальный конец раздражался отдельными индукционными ударами. Electroдами служили ниточки, смоченные физиологическим раствором. Они были прочно привязаны к мышце — одна на дистальном конце, а другая на расстоянии 10 мм от него. При сокращении ниточка передвигалась вместе с мышцей и положение электродов в мышце оставалось все время без изменения. Ниточки были привязаны другими концами к платиновым электродам. В опыте А производилось пробное раздражение максимальными индукционными ударами. Затем это же раздражение испытывалось в опытах В и С. В опыте В прикладывался ацетилхолин 1:5000 в дистальной трети посредине между электродами и средней третью. В опыте С тоже производилось пробное раздражение после того, как кончился ацетилхолиновый эффект. Наверху дано изображение соединений мышцы с миографами, положение ацетилхолина и электродов и месторасположение действия ацетилхолина. Прочие объяснения даны в тексте

на рис. 15. В этом опыте велась тройная запись *m. pectoralis*: 1) всей мышцы; 2) двух третей — средней и проксимальной вместе; 3) одной проксимальной трети. Раздражался дистальный безнервный конец, а ацетилхолин прикладывался между раздражающими электродами и средней третью локально на небольшой участок в 2—3 мм. В результате ослабевали одиночные сокращения не только всей мышцы, которая включает этот участок, но и сокращения средней и проксимальной третей, которые получают через него импульсы возбуждения.

Аналогичные результаты были получены на *m. sartorius*, как это видно на рис. 4 и 5. В соответствующих опытах раздражалась дистальная часть, ацетилхолин же прикладывался между электродами и проксимальной третью. В начале ацетилхолинового эффекта при раздражении (15 см расстояния катушки) получаемые эффекты

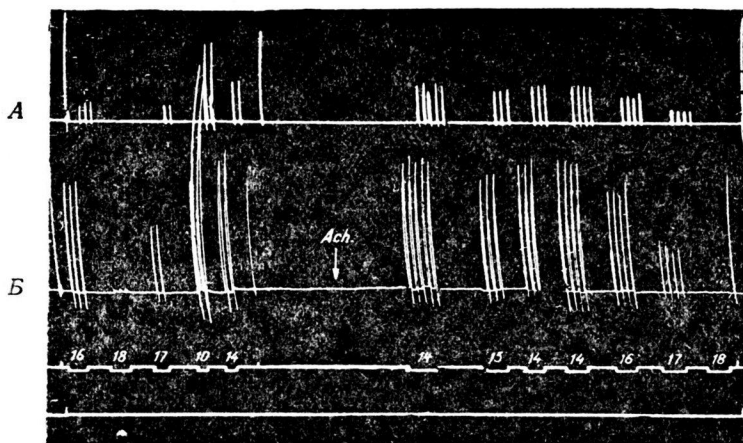


Рис. 16. Тот же препарат и те же условия записи, как на рис. 4. Электроды на дистальной трети. В опыте А производятся пробы раздражения отдельными индукционными ударами — порог 17—18 см расстояния катушек, а порог 14—16 см дает значительные сокращения. В опыте В прокладывается ацетилхолин 1:10 000 между электродами и средней третью. Ацетилхолин прикладывается к мышце сверху и снизу. В это время те же пробы электрического раздражения дают те же эффекты и притом при тех же порогах

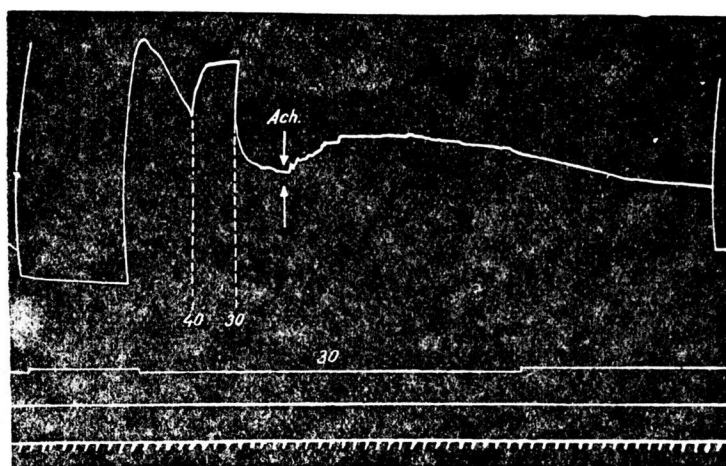


Рис. 17. 3.II.1938 г. *M. sartorius*. Мышца нагружена 20 г для лучшего выявления пессимального эффекта. Раздражался периферический отрезок седалищного сплетения. Частота раздражения 100 в 1 секунду: порог 45 см расстояния катушек. Раздражение начиналось с пессимальной силы в 30 см. Затем производилось с оптимальной — 40 см, затем опять с пессимальной силой. После падения механического эффекта почти наполовину приливался ацетилхолин 1:100 000. Прочие объяснения см. в тексте были значительно слабее, чем позднее, приблизительно через 20 секунд, в конце ацетилхолинового эффекта.

Ослабление двигательных эффектов означает, что в участках, где был приложен ацетилхолин, многие мышечные волокна перестали проводить возбуждение. В период быстрого тетанического сокраще-

ния (рис. 4) это ослабление безусловно обусловлено главным образом рефрактерным состоянием мышцы, создаваемым в ней под влиянием частых импульсов ацетилхолинового происхождения. Но когда сокращения ослабевают во время чистой ацетилхолиновой контрактуры, как это видно на рис. 15, тогда, конечно, это ослабление обусловлено контрактурой. Характерно, что в этом случае ослабление проведения зависит не от высоты контрактурного сокращения: оно много сильнее вначале даже в том случае, когда контрактура слабее, чем в дальнейшем периоде (опыт В). Ослабление видно еще после того, как кончился ацетилхолиновый эффект (опыт С).

Если ацетилхолин не дает сокращения в результате многократного повторения, тогда и влияния его на проведение возбуждения почти отсутствует. Это хорошо видно на рис. 16, который был записан с того же препарата, как рис. 4 и 5.

Следовательно, ацетилхолин, вызывая тетаническое сокращение и контрактуру, действует на возбудимую систему мышечных волокон таким образом, что, во-первых, возбудимость ацетилхолиновых участков на электрическое раздражение понижается, а процесс возбуждения в них ослабевает, и, во-вторых, они перестают проводить возбуждение, приходящее из нормального участка. Угнетающее действие ацетилхолина во время контрактуры вначале много сильнее, чем впоследствии, когда же ацетилхолин при повторном действии не вызывает контрактуры, он не производит заметно угнетающего действия в отношении электрического раздражения.

Итак, ацетилхолин, подобно всем химическим веществам, действующим активно на возбудимую систему в малых концентрациях, повышает возбудимость и сократительную способность мышцы, а в больших концентрациях, наоборот, понижает возбудимость и уменьшает сократительную способность: действие ацетилхолина одинаково как на нервных, так и на безнервных участках. В последней серии опытов мы исследовали взаимодействие ацетилхолина и тетанического раздражения. Как бы сильна ни была контрактура, она не мешает наступлению оптимального эффекта на тетаническое раздражение оптимальной силы и частоты. Это видно, например, на рис. 1 и 3, где во время сильной ацетилхолиновой контрактуры тетаническое раздражение нерва дает тетанус почти такой же высоты как до нее.

Аналогичная картина получается, если действовать ацетилхолином во время оптимального тетанического сокращения. Если сокращение максимальное, оно не ослабевает от ацетилхолина. Если сокращение субмаксимальное, то ацетилхолин непременно вызывает дополнительный контрактурный эффект, как это было показано еще Wachholder (10).

Характерно, что ацетилхолин вызывает контрактурный эффект даже во время пессимального сокращения. Так, например, на рис. 17 видно, что во время ясно выраженного пессимального сокращения ацетилхолин произвел усиление механического эффекта с контрактурой, которая продолжалась и по прекращении тетанического раздражения почти без ослабления.

Во многих случаях, когда ацетилхолин прикладывался в такой большой концентрации, как 1:2000, во время пессимального состояния он не вызывал дополнительного сокращения, но и не влиял на пессимальное состояние, не углублял его. Это, видимо, находится в связи с утомлением препарата, ибо в таких случаях тотчас после пессимального раздражения ацетилхолин не давал эффекта или давал его в слабой форме.

Итак, ацетилхолин в тех концентрациях, которые вызывают быстрые сокращения и контрактуру, не переводит оптимального состояния мышцы в пессимальное и не углубляет пессимального состояния, вызванного раздражением нерва.

Обсуждение результатов

Все наши опыты свидетельствуют, что ацетилхолин в своем физиологическом действии на мышцу не обладает каким-либо специфическим свойством. Он в этом отношении совершенно уподобляется никотину или хлористому калию; подобно этим веществам, в малых концентрациях он повышает возбудимость и сократительную способность, а в больших, наоборот, угнетает и то, и другое. Далее, вышеприведенные опыты указывают, что действие ацетилхолина не

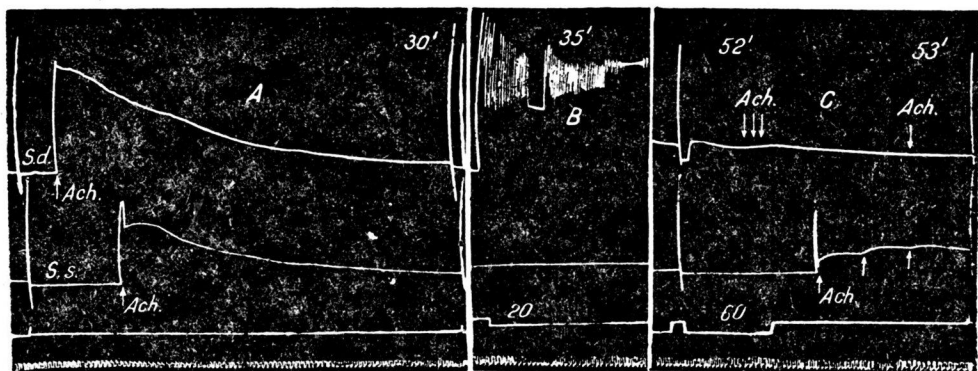


Рис. 18. 10.I.1939 г. Регистрируются два *m. sartorius* за дистальный конец. Верхняя кривая от *sartorius dex.*, а нижняя кривая от *sartorius sin.* Обе мышцы вырезаны у одной лягушки. В опыте А обе мышцы смочены одной каплей ацетилхолина 1 : 2000. В опыте В начинается электрическое раздражение правого *m. sartorius* разрядами конденсатора 10 раз в 1 секунду. Электроды лежат на проксимальной трети. В опыте С после 15-минутного раздражения, когда уже электрические разряды дают слабый эффект, мышцы вновь смочены ацетилхолином. Правый *m. sartorius* ответил чуть заметным контрактурным поднятием, а левый, неутомленный, дал сначала быстро протекающее сокращение, а затем, контрактуру. Стрелки указывают моменты смачивания ацетилхолином

ограничивается одним каким-либо участком, а простирается вообще на возбудимую систему всей мышцы; только действие его значительно сильнее в нервных участках, чем в безнервных.

Нет сомнения в том, что ацетилхолин производит быстрые тетанические сокращения через возбудимую систему. Значит, ацетилхолин, подобно многим другим химическим веществам, действует на возбудимую систему раздражающим образом. И если *m. sartorius* и *m. pectoralis* отвечают на ацетилхолин более сильным или более слабым тетаническим сокращением или совершенно не реагируют на него, то основная причина должна лежать в степени возбудимости. Мы знаем, что в нервных участках мышцы возбудимость выше, чем в безнервных. Точно так же процесс возбуждения и сокращения в нервных участках протекает интенсивнее, чем в безнервных. Отсюда можно заключить, что в нервном участке возбудимая система более выражена, чем в безнервном. Сообразно ацетилхолин должен действовать на безнервные участки в меньшей мере, чем на нервные, вызывая в безнервных участках более слабое возбуждение и более слабый сократительный процесс. Опыты в действительности показывают это. Значит, сравнительно сильное раздражающее действие

ацетилхолина на нервные участки объясняется не специфичностью ацетилхолина к этим участкам, а сравнительно высокой возбудимостью их. Этим объясняется и то обстоятельство, что когда мышца повреждена, истощена или утомлена, она не отвечает на ацетилхолин быстрым сокращением. Очевидно, это обуславливается низкой возбудимостью таких мышц, низким уровнем возбудимой системы, благодаря чему такие мышцы более не возбуждаются ацетилхолином.

Точно так же можно объяснить то явление, что вырезанный *m. pectoralis* очень редко дает тетанические сокращения, в то время как вырезанный *m. sartorius* дает их с большой регулярностью. Оказалось, что возбудимость первой мышцы очень сильно ухудшается в связи с вырезыванием и прекращением кровообращения. В опытах Л. Цкипуридзе (сотрудника нашей лаборатории) хронаксия вырезанного *m. pectoralis pars abdominalis* была почти в 3 раза больше, чем хронаксия *m. sartorius*, как в нервных, так и в безнервных участках. В тех же случаях, когда мышцы не вырезаны и снабжаются кровью (спинномозговой препарат с разрушенным спинным мозгом), хронаксия *m. pectoralis pars abdominalis* лишь немного выше хронаксии неповрежденного, невырезанного *m. sartorius*. Эти данные не оставляют сомнения в том, что отсутствие быстрых тетанических сокращений на вырезанном *m. pectoralis* обуславливается низкой возбудимостью мышечных волокон.

Все наши данные единогласно свидетельствуют о том, что и ацетилхолиновая контрактура происходит через возбудимую систему. Прежде всего это видно из того, что чем ниже возбудимость мышцы или того или другого участка мышцы, тем слабее контрактура, тем более должна быть концентрация ацетилхолина, чтобы она вызвала контрактуру. Далее, за это говорит и тот факт, что не только во время тетанических сокращений, но и во время контрактур возбудимость и проводимость мышцы падают. Очевидно, во время контрактуры возбудимая система разряжается, расщепляется, как при тетанических сокращениях. На это указывают, с одной стороны, наблюдения Hess (12), что мышца, утомляясь, одинаково теряет способность как к тетанусу, так и к контрактуре, а с другой — наблюдения Wachholder (10), что при максимальном тетанусе ацетилхолин не повышает его.

Мы поставили также специальные опыты для выяснения роли возбудимой системы в происхождении ацетилхолиновой контрактуры. Мы утомляли мышцу длительным тетаническим раздражением нерва или самой мышцы и потом пробовали действие ацетилхолина. Оказалось, что чем сильнее утомление, тем хуже действует ацетилхолин, тем слабее вызываемая им контрактура, а при некотором большом утомлении ацетилхолин перестает действовать или дает ничтожную контрактуру (рис. 18). Из этих опытов ясно следует, что как тетанус, так и контрактура обуславливаются действием возбудимой системы.

Мы провели еще одну серию опытов с понижением возбудимости под влиянием эфирного наркоза. Эти опыты производились сначала совместно с С. Нарикашвили, а затем отдельно от него. Оказалось, что в этих опытах с падением возбудимости на электрическое раздражение уменьшается также действие ацетилхолина на мышцу, а при глубоком наркозе прямое тетаническое раздражение перестает давать более или менее значительное сокращение, ацетилхолин перестает вызывать вообще сокращение. Если после наркоза мышцу переложить в рингер на 10—30 минут и потом вновь испытать электрическое раздражение и ацетилхолин, то окажется, что наравне

с восстановлением возбудимости на электрическое раздражение восстанавливается и способность мышцы реагировать контрактурой на ацетилхолин.

Итак, наши опыты не оставляют сомнения в том, что ацетилхолиновая контрактура, которая наблюдалась в наших опытах, происходит через возбудимую систему.

Мы полагаем, что ацетилхолин, проникая внутрь мышечной клетки, производит здесь такое же воздействие, как подпороговое раздражение изолированного мышечного волокна микроэлектродами в опытах Gelfan (13) или в опытах Kato (22). Мы думаем, что в этих случаях возбудимая система разлагается не целиком, а частично, вследствие этого возникающий здесь биоэлектрический ток настолько слаб, что не может послужить источником раздражения соседних участков; этим самым процесс расщепления возбудимой системы ограничивается тем участком, где действует внешний ток. Мы думаем, что точно так же ацетилхолин в субминимальных подпороговых концентрациях производит частичное расщепление возбудимой системы, которое локализуется в том участке, где действует ацетилхолин. Это частичное расщепление, как и в опытах Гельфана и Като, усиливает те химические процессы, которые ведут к сокращению. Поэтому в отравленном участке возникает сокращение. Вслед за расщеплением возбудимой системы наступает ее восстановление. А потому пока внутри мышечных волокон остается ацетилхолин, возбудимая система будет все вновь и вновь расщепляться, поддерживая начатое сокращение.

Я полагаю, что при некоторых пороговых концентрациях ацетилхолина это частичное расщепление может изменить функциональное состояние мышечной клетки к лучшему, как это бывает при подпороговых электрических раздражениях. Это, очевидно, происходит в тех случаях, когда возбудимая система успевает восстановиться полностью сейчас же после расщепления. Далее, я полагаю, что при больших концентрациях ацетилхолина расщеплению подвергается не только вполне восстановленная часть возбудимой системы, но и не вполне восстановленные частички, т. е. расщепление начинается еще раньше, чем закончится восстановление. Следовательно, общее количество возбудимой системы станет меньше, чем было в норме, а потому возбудимость на электрическое раздражение должна понизиться, как это было в наших опытах. Возбудимая система будет восстанавливаться все лучше и лучше по мере расщепления самого ацетилхолина под влиянием холинэстеразы. В связи с этим восстановится и возбудимость на электрическое раздражение.

Мы указывали, что ацетилхолин при повторном действии в течение нескольких минут после первого применения не влияет на мышцу, не вызывает ни тетанического сокращения, ни контрактуры. Он не влияет также на возбудимость и проводимость мышечных волокон. Это явление может зависеть от того, что ацетилхолин действует на полупроницаемые перепонки мышечных клеток уплотняющим образом или непосредственно, или продуктами своего распада. Поэтому после того, как ацетилхолин один раз подействовал на мышцу и вызвал уплотнение мембран, второй раз он может оказать активное действие только в случае восстановления проницаемости мембран.

Возможно, что дело не в уплотнении перепонки, а в свойстве плазмы, временно приспособляющейся к химическим раздражителям. Оба предположения такого рода, что они требуют дальнейшего экспериментального решения.

Выше мы указывали, что ацетилхолин не переводит оптимального механического эффекта в пессимальный и не углубляет пессимального состояния. Наоборот, он может вызвать дополнительное сокращение во время пессимального сокращения. Это явление имеет значение как доказательство неправильности той гипотезы, которая находит, что пессимальное состояние обусловлено избытком ацетилхолина, выделяемого нервным окончанием [Cowan (15), Гинецинский (14)]. Понятно, если бы оптимальный или пессимальный эффект в какой-либо мере был обусловлен ацетилхолином, который выделяется нервными окончаниями, тогда присоединение ацетилхолина извне должно было повлиять в смысле ухудшения сократительного эффекта. Как известно, при пессимальном состоянии мышца не теряет сократительной способности на прямое электрическое раздражение. Точно так же она не теряет этой способности в отношении ацетилхолина.

Приведенные результаты во всей совокупности не благоприятствуют гипотезе гуморальной передачи возбуждения с нерва на мышцу. Правда, высокая чувствительность мышечных волокон к ацетилхолину как будто соответствует этой гипотезе, но ряд фактов ясно говорит против нее:

1. Мышечные волокна легко теряют свойство реагировать возбуждение на действие ацетилхолина, сохраняя почти в полной мере возбудимость и проводимость.

2. Они быстро и надолго приспособляются к активному действию ацетилхолина, благодаря чему повторное воздействие в течение нескольких минут остается совершенно безрезультатным.

3. Безнервные участки реагируют на ацетилхолин совершенно таким же образом, как и нервные, только несколько более слабо.

Ацетилхолин в применяемых концентрациях не переводит оптимального состояния мышцы в пессимальное и не углубляет существующего пессимального состояния.

Если бы на самом деле ацетилхолин выделялся окончаниями двигательного нерва и затем служил специфическим возбудителем мышечной возбудимой системы, то было бы совершенно непонятно, почему ацетилхолин так легко теряет раздражающие свойства при малейшем понижении возбудимости, почему ацетилхолин, один раз подействовав на мышцу, перестает действовать в течение нескольких минут, хотя при этом мышцы продолжают возбуждаться как от прямого, так и непрямого электрического раздражения, и, наконец, почему он не углубляет пессимального состояния.

Выводы

Исследовалось действие ацетилхолина от 1:10 000 000 до 1:500 на скелетные мышцы лягушки—*m. sartorius* (представитель «нетонических» мышц) и *m. pectoralis pars abdominalis* (представитель «тонических» мышц).

Отношение обеих мышц к ацетилхолину неодинаково: в отсутствие кровообращения *m. sartorius*, как правило, реагирует сначала быстрым сокращением, а потом контрактурой, а *m. pectoralis pars abdominalis*, как правило,—только контрактурой. В условиях кровообращения при нормальном функциональном состоянии обе мышцы реагируют на ацетилхолин сначала быстрым сокращением, а потом контрактурой. Контрактура *m. sartorius* нарастает и проходит в течение 1 минуты; по своей амплитуде она всегда много ниже, чем максимальное тетаническое сокращение. Контрактура *m. pecto-*

galis нарастает много медленнее, достигает высоты максимального тетануса и удерживается в течение 5—10 минут.

Вырезанные участки обеих мышц, как безнервные, так и нервные, отвечают на ацетилхолин только контрактурой. В условиях кровообращения локальное прикладывание ацетилхолина к безнервным и нервным участкам дает сначала быстро протекающее сокращение, а затем контрактуру. В безнервных участках, однако, быстрое сокращение и контрактура выражены гораздо слабее, чем в нервных, т. е. наблюдается та же разница, как в отношении эффектов от электрического раздражения.

Быстрое сокращение при воздействии ацетилхолином имеет тетанический характер и распространяется во всей мышце, контрактура же при таком воздействии проявляется только в участке непосредственного применения ацетилхолина.

При подпороговых концентрациях ацетилхолина—1:10 000 000, 1:1 000 000, 1:100 000—возбудимость повышается, а сокращение на электрическое раздражение при пороговых концентрациях ацетилхолина значительно усиливается. При концентрациях же, производящих значительную контрактуру, возбудимость и проводимость понижаются, а высота сокращений уменьшается.

В течение 5—10 минут после отравления обе мышцы не реагируют на повторное применение ацетилхолина или реагируют очень слабо. Но при этом обе мышцы хорошо реагируют на электрическое раздражение почти без изменения порогов и высоты двигательного эффекта.

Ацетилхолиновый эффект отсутствует вообще на сильно поврежденных и сильно истощенных мышцах, хотя на электрическое раздражение они еще отвечают с большой интенсивностью.

При утомлении мышц или при эфирном наркозе параллельно с падением возбудимости и сократительной способности на электрическое раздражение падает и чувствительность к ацетилхолину, а при некотором сильном утомлении или глубоком наркозе ацетилхолин не дает ни быстрых сокращений, ни контрактуры. Когда после отдыха или исчезновения действия наркоза возвращается возбудимость на электрическое раздражение, в такой же мере восстанавливается способность к ацетилхолиновому эффекту.

Ацетилхолин во время максимального сократительного эффекта не влияет на него, а во время пессимального сокращения не углубляет пессимального состояния, а очень часто даже усиливает сокращение, очевидно, путем возбуждения таких волокон, которые не были возбуждены от пессимального раздражения.

Анализ фактического материала приводит к заключению, что ацетилхолин производит в данных мышцах как быстрое сокращение, так и контрактуру через возбудимую систему. При быстрых сокращениях наблюдается типичный тетанус от возникновения ряда импульсов, распространяемых по всей мышце, а при контрактуре—такое локальное изменение возбудимой системы, какое бывает при раздражениях микроэлектродами или при субминимальных раздражениях.

Принимая во внимание, что скелетная мышца при малейшем понижении возбудимости в силу истощения, утомления или наркоза теряет способность отвечать на действие ацетилхолина тетаническим сокращением, что она совершенно перестает реагировать на ацетилхолин в течение нескольких минут после одного деятельного воздействия, хотя в это время на электрическое раздражение реагирует совершенно нормально, что она в пессимальном состоянии от

электрического раздражения не реагирует на ацетилхолин углублением пессимума, наконец, что она реагирует на ацетилхолин одинаковым образом как в нервной, так и в безнервной части, можно утверждать, что ацетилхолин не может служить передатчиком возбуждения с нервных окончаний на возбудимую систему мышцы и что он даже не является специфическим раздражителем нервной области в мышце.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beritoff J. и Jaschwili D., Pflüg. Arch., 205, 475, 1924.—2. Картозия А., Тр. Физиол. инст. Тбилисск. универс., 1, 1936.—3. Rosenblueth A. a. Lucio J. V., Amer. Journ. Physiol., 120, 781, 1937.—4. Brown, G. L., Journ. Physiol., 89, 121, 1937; 89, 220, 1937; 89, 431, 1937.—5. Рябиновская А. М., Бюлет. экпер. биол. и мед., V, 425, 1938.—6. Raventos J., Journ. Physiol., 90, 9, 1937.—7. Brown, G. L. a. Harvey A. M., Journ. Physiol., 97, 101, 1938.—8. Brown G. L., Dale H. H. a. Feldberg W., Journ. Physiol., 87, 394, 1938.—9. Blair H. A., Amer. Journ. Physiol., 124, 369, 1938.—10. Wachholder K., Pflüg. Arch., 225, 627, 1930; 225, 255, 1930; 226, 274, 1930.—11. Weber O., Pflüg. Arch., 232, 727, 1933.—12. Hess W. R., Pflüg. Arch., 217, 511, 1927.—13. Gelfan S., Amer. Journ. Physiol., 95, 1, 1, 1930; 96, 16, 1930.—13a. Gelfana Gerard, Amer. Journ. Physiol., 95, 412, 1930.—14. Гинецинский А. Г., Сборник докладов VI Всес. съезда физиол., биох. и фармакол., Тбилиси, стр. 193, 1937.—15. Cowan, Journ. Physiol., 8, 3, 1936.—16. Нарикашвили С., печат. в Бюлл. экпер. биол. и мед., 1939.—17. Лежава А. и Мелпсашвили, печат. в Бюлл. экпер. биол. и мед. 1939.—18. Sommerkamp N., Arch. exp. Path., 128, 99, 1928.—19. Dale H. H. a. Feldberg W., Journ. Physiol., 81, 39, 1934.—20. Hess W. R. u. Neergaard K. V., Pflüg. Arch., 205, 506, 1924.—21. Dale H. H., Feldberg W. a. Vogt M., Journ. Physiol., 86, 353, 1936.—22. Kato Genichi, The microphysiology of nerve, Tokyo, 1934.

ON THE EFFECT OF ACETYLEHOLINE UPON THE FROG'S SKELETAL MUSCLE

I. Beritoff (Tbilisi)

A study has been made of the effect of acetylcholine (from 1:1,000,000 to 1:800) upon the skeletal muscle of the frog—the *sartorius*, as representative of «non-tonic» muscles, and the abdominal part of the pectoral muscle, exemplifying «tonic» muscles. Experiments have been performed throughout all seasons upon both excised muscles and non-excised ones with intact circulation. Acetylcholine was applied either by way of pouring a solution of the drug dropwise into the whole muscle or by the application of little pieces of filter paper (2—4 mm²) wetted in acetylcholine solution.

The response to acetylcholine differs with the two tested muscles: in the absence of circulation, the excised *sartorius* responds, as a rule, first with a rapid contraction, followed by contracture, while *m. pect. p. abdom.* directly goes into contracture. In the normal functional state with intact blood supply both muscles react to acetylcholine with a rapid initial contraction and then with contracture. In the *sartorius* the rise and fall of the contracture is completed within one minute, its amplitude always being considerably inferior to that of maximum tetanic contraction. In *m. pect. p. abdom.* contracture increases very much slower, attains the height of maximum tetanus and is maintained for 5—10 minutes.

Excised portions of any one of the two muscles—no matter whether nerveless or innervated—respond only with contracture to the action of acetylcholine. Under the conditions of intact circulation local application of acetylcholine alike to innervated or the nerveless parts of the muscles results in initial rapid contraction followed by contracture. However the rapid twitch as well as the contracture is weaker by far in the nerve-

less parts than in the innervated ones, similarly to the effects resulting from electrical stimulation.

The rapid contraction elicited by acetylcholine is of tetanic type and therefore, it spreads over the whole muscle after local application of the drug, whereas the contracture resulting from local application is manifested only at the locus of contact with acetylcholine.

At subliminal concentrations of acetylcholine (1:10, 000, 000; 1:1,000,000, 1:100, 000) there is a marked augmentation of excitability, and contractions to electric stimulation are considerably increased at liminal acetylcholine concentrations. Concentrations, producing intense contracture lower the excitability and conductivity and decrease the height of contraction to electric stimulation.

During a lapse of 5—10 minutes after acetylcholine poisoning both muscles do not respond to repeated acetylcholine application or exhibit a very feeble response. But either of the muscles continues to react normally to electrical stimuli without any alteration of thresholds or height of motor effect.

Severely damaged or exhausted muscles fail to exhibit any acetylcholine effect at all though they still exhibit intense response to electrical stimulation.

As a result of fatigue or ether narcosis the sensitivity to acetylcholine is decreased in parallel to the loss of electrical excitability and contractility, and in a condition of severe fatigue or profound narcosis acetylcholine induces no rapid contractions and no contracture at all. During recovery from fatigue or narcosis the sensitivity to acetylcholine is restored to the same extent as electrical excitability.

During maximum contractile response the application of acetylcholine exerts no effect. During pessimal contraction it does not aggravate the condition of pessimum, but frequently rather improves contraction, evidently by the excitation of such fibres as failed to be excited by the pessimal stimulation.

Analysis of the experimental data leads to the conclusion that acetylcholine induces rapid contraction as well as contracture in the muscles subjected to investigation, owing to its action upon the excitable system. In the rapid contractions we are dealing with typical tetani due to the arising of a series of impulses propagated along the whole muscle, in contracture—with local alterations of the excitable system similar to those resulting from subliminal stimulation by means of microelectrodes.

It is seen that skeletal muscle loses its capacity to respond with tetanic contraction to the action of acetylcholine when its excitability is ever so slightly lowered by exhaustion, fatigue, or narcosis; it is completely incapable of responding to acetylcholine during several minutes after one efficient application, although reacting quite normally to electrical stimuli. In a condition of pessimum resulting from electrical stimulation it does not respond to acetylcholine with aggravation of the pessimum. Finally, the innervated and nerveless parts of the muscle react to acetylcholine in a similar way. From all these facts it may be concluded that acetylcholine cannot function as an agent transmitting excitation from the nerve endings to the excitable system of muscle and that it does not even act as a specific stimulus of the innervated region of muscle.

О ПРЕДЕЛЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАНИЯ ЗВУКОВ РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

О. Немцова

Из лаборатории физиологии слуха (зав.—проф.
Л. А. Андреев) ВИАМ

Поступила в редакцию 15.V.1939 г.

Задачей настоящей работы было установление предела различения звуков различной интенсивности.

Ряду авторов (Зеленый, Эльяссон, Бабкин, Иванов-Смоленский, Анреп и др.) удалось выработать у собак особые положительные и отрицательные условные рефлексы на различные тоны, отличающиеся по высоте; Андреев даже получил абсолютное различие тона 19 500 Hz от тона 20 000 и различие тонов 29 500 и 30 000 Hz, причем, повидимому, неотчетливая дифференцировка, полученная на тон 29 750, находилась на пределе возможного различения.

В дальнейшем им проведен ряд опытов с различением интенсивности тонов. В качестве положительного раздражителя он взял тон высокой частоты в 35 000 Hz, близкий к верхнему пределу слышимости собаки, причем интенсивность его равна была 15, согласно шкале интенсивности на акустическом осцилляторе (low frequency oscillator, Type 374-B); тот же тон, но слабый (интенсивность 5) взят был как отрицательный. Однако даже после 45 проб дифференцировка на интенсивность отсутствовала, причем двигательная реакция также сохранила характер положительной пищевой. В отдельных опытах величина условного рефлекса на отрицательный слабый тон была меньше, чем на сильный, но это, вероятно, зависело от слабой физической силы отрицательного тона, так как этот тон был на пороге слышимости.

В другой работе Андреев, пользуясь в качестве положительного раздражения звуком в 2 000 Hz,—высота, которую он считает оптимальной высотой различения, исследовал 5 степеней интенсивности и нашел, что величина условных рефлексов на звук находится в прямой пропорциональной зависимости от интенсивности стимула.

Зеленый первый исследовал условную секрецию слюнных желез при звуковых раздражителях разной силы. В качестве раздражителя служили тоны a_1 и a_2 духового камертона. Уменьшение силы звука достигалось обкладыванием камертона ватой, уменьшением притока воздуха в камертон и перенесением камертона в соседнюю комнату. Оказалось, что ослабление силы звука вызывало уменьшение и даже полное исчезновение условного рефлекса.

Тихомирову удалось получить ясное различие звуков разной интенсивности, причем различение шло довольно далеко в смысле отличия близких степеней интенсивности.

Звук он получил от органной трубки. Высота его соответствовала 1 740 Hz. Для заглушения звука трубка помещалась в ящике, который можно было опускать более или менее низко.

Однако несовершенство методики не давало возможности определить количественную сторону и сделать выводы в абсолютных единицах.

Аналогичную работу провели Купалов, Лейман и Луков.

В качестве положительного раздражителя они применяли тон в 1 000 Hz громкий, в качестве различаемого—тот же тон, но тихий. Интенсивность тона обозначалась в миллиамперах (mA). Оказалось, что при применении слабого тона (5,34 mA) один раз в 2—3 дня наблюдалась прямая зависимость секреции от силы; если этот же звук давался дважды в день и ежедневно, этого не получалось. Таким образом, авторы ответа на поставленный вопрос не дают. Повидимому, методика для решения данной задачи была несовершенна. Слабые звуки тоже подкреплялись; не применялась выработка дифференцировки.

Поскольку целью нашей работы было установить предел дифференцирования звуков разной интенсивности, т. е. способность собаки к весьма тонкому анализу в пределах звукового анализатора, мы уточнили методику, добиваясь выработки полной дифференцировки. В качестве источника звука мы пользовались акустическим генера-

Цыган. Опыт № 104 от 25.IV.1936 г.

Время	№ п/п	Условный раздражитель	Время изолированного действия раздражителя в секундах	Начало условного слюноотделения через	Величина условного рефлекса в делениях шкалы	Двигательная реакция
9 час. 25 мин.	68	Электрическая касалка	20	—	0	Двигательная реакция не замечена
9 „ 26 „	427	M ₁₂₀	20	3 секунды	40	Повернулся к метроному и кормушке
9 „ 34 „	100	M ₆₀ (диф.)	20	—	0	Поднял голову к метроному, ложится
9 „ 39 „	428	M ₁₂₀	20	4 секунды	35	Повернул голову к метроному, становится перед кормушкой
9 „ 44 „	101	M ₆₀ (диф.)	20	—	0	Повернулся к метроному и смотрит все время в его сторону
9 „ 47 „	429	M ₁₂₀	20	4 секунды	33	Смотрит 10 секунд в сторону метронома, затем повернулся к кормушке
9 „ 53 „	139	Свет	20	2 „	32	Смотрит на свет и кормушку
Опыт № 421 от 13.II.1938 г.						
11 час. 30 мин.	913	M ₁₂₀	20	Сразу	32	Делает слабое движение в сторону метронома
11 „ 35 „	42	Тон 7 000—15	20	„	40	Слегка повернулся к звуку
11 „ 41 „	453	Свет	20	„	45	Смотрит на свет и подходит к кормушке
11 „ 45 „	914	M ₁₂₀	20	„	45	Делает резкое движение головой к метроному
11 „ 50 „	233	M ₆₀ (диф.)	20	„	0	Повернулся к метроному, затем ложится
11 „ 55 „	915	M ₁₂₀	20	„	45	Повернулся к метроному, скулит

¹ 1 капля равна 4,5 деления шкалы.

тором (фирмы «Стандарт»), а излучателем служила динамическая трубка Сименса. Пользуясь совершенным генератором чистых тонов, мы могли в точных абсолютных количественных единицах установить высоту и интенсивность тонов.

Работа велась в звуконепропускаемой камере, причем собака была изолирована от экспериментатора. Опыты проведены на 2 собаках—Цыгане и Жуке. Цыган принадлежал к сильному, уравновешенному типу с подвижной нервной системой. Жук был старая собака с сильной, но инертной нервной системой, с преобладанием процессов возбуждения над процессами торможения. Вначале были выработаны на пищевом безусловном прочные условные слюнные рефлексy—на метроном M_{120} , на зажигание электрической лампы, на касалку тон в 1 000 и 7 000 Hz. К метроному M_{120} была образована дифференцировка на метроном 60 ударов в 1 минуту (M_{60}). Дифференцировка была прочная, нулевая и всегда сопровождалась определенной двигательной реакцией: при первых же звуках метронома собака поворачивалась к метроному и ложилась (опыты № 104 и 421).

Для установления предела различения интенсивности тона мы в качестве положительного раздражителя применяли сильный тон в 7 000 Hz при интенсивности, равной 15 делениям шкалы генератора, что составляет 78 db над порогом Флетчера: $2,04 \cdot 10^{-4}$ дин/см. К нему вырабатывалась дифференцировка на звуки меньшей интенсивности в 1,5, 10, 12, 13 и 14 делений шкалы. Первая, наиболее грубая дифференцировка была образована на первом делении; сила этого звука равна 64 db. Таким образом, он отличался от положительного

Цыган. Опыт № 413 от 31.I.1938 г.

Время	№ п/п	Условный раздражитель	Время и олицозванного действия раздражителя в секундах	Начало условного слюноотделения через	Величина условного рефлекса в делениях шкалы	Двигательная реакция
10 час. 32 мин.	38	Тон ¹ 1 000—10	20	4 секунды	22	Слегка повернул голову к звуку
10 „ 35 „	898	M_{120}	20	3 „	29	Сразу резко повернулся к метроному, затем отвернулся, смотрит в окошко, ложится
10 „ 40 „	227	M_{60} (диф.)	20	7 „	2	Сразу повернулся к метроному
10 „ 45 „	899	M_{120}	20	Сразу	37	Сразу повернулся к метроному
10 „ 50 „	33	Тон 7 000—15	20	„	21	Резко повернулся в сторону звука
10 „ 53 „	1	Тон ² 7 000—1 (диф.)	20	5 секунд	12	Повернулся к звуку через 15 секунд. После окончания стал перед кормушкой, потом отошел на 2-й секунде и лег
10 „ 58 „	34	Тон 7 000—15	20	5—6 „	6	Повернулся к звуку и подходит медленно к еде

¹ Тон в 1 000 Hz при интенсивности, равной 10 делениям шкалы.

² Тон в 7 000 Hz при интенсивности, равной 15 делениям шкалы.

сильного звука на 14 db. Постепенно мы переходили от грубого различия к более тонкому, до различия в 2 и даже 1 db. Требования, предъявляемые к нервной системе, все усложнялись, в силу чего менялась и ответная реакция.

Первую дифференцировку мы стали вырабатывать после 33 сочетаний сильного тона, когда имелся прочный положительный рефлекс (рис. 1). Первая же проба дала 43% торможения (по отношению к величине секреции при положительном раздражителе), причем последовательное торможение было очень сильным и равнялось 68% (опыт № 413). Вторая проба той же силы, проведенная через 2 дня, дала 0% торможения; третья через 12 дней—50% торможения, а последовательное торможение было равно 20%. Первый нуль был получен только на 48-м сочетании. Затем дифференцировка быстро закрепилась (опыт № 465).

Цыган. Опыт № 465 от 16.V.1938 г.

Время	№ п/п	Условный раздражитель	Время изолированного действия раздражителя в секундах	Начало условного сиюминутного отделения через	Величина условного рефлекса в делениях шкалы	Двигательная реакция
12 час. 00 мин.	460	Свет	20	2 секунды	34	Повернул голову к свету, подошел к кормушке
12 „ 04 „	124	Тон 7 000—15	20	2 „	39	Сразу поднял голову к звуку
12 „ 08 „	47	Тон 7 000—1 (диф.)	20	2 „	17	Повернулся к звуку; по окончании лег
12 „ 13 „	125	Тон 7 000—15	20	2 „	32	Сразу резко повернулся к звуку, смотрит в окошко
12 „ 16 „	126	То же	20	2 „	24	То же движение
12 „ 21 „	48	Тон 7 000—1	20	—	0	Повернулся к звуку, по окончании лег
12 „ 26 „	127	Тон 7 000—15	20	2 секунды	36	Резко повернулся к звуку; стоит так все время
12 „ 29 „	956	M ₁₂₀	20	Сразу	50	Повернулся к метроному

В отношении двигательной реакции на тон 7 000—1 необходимо отметить, что на 17-м сочетании собака впервые легла, а с 27-го стала всегда ложиться.

На этом фоне мы стали пробовать, не подкрепляя едой, тот же тон, но различной интенсивности на 5, 8, 10, 12 делений шкалы, что соответствует разнице в 10, 7, 5 и 3 db.

Ход выработки дифференцировок представлен на рисунках, где дана величина условного рефлекса при различной интенсивности тона в 7 000 Hz в процентах к величине положительного рефлекса (рис. 2, 3, 4, 5, 6).

Как видно из рисунков, укрепление этих дифференцировок шло различно: при силе, равной 5, 18-е сочетание дало полное 100% торможение при отсутствии последовательного торможения, дифференцировка закрепилась с 29-го сочетания (рис. 2). При силе, равной 10 (рис. 3), несмотря на то, что первая проба дала 53% торможения, нуль был получен только на 48-м сочетании и сразу сделался прочным.

Дальнейшая работа проводилась осенью после почти 5-месячного перерыва. Вторая проба тона силы, равной 12, дала опять величину секреции, почти равную секреции при силе 15, т. е. при положительном раздражителе. Следующая проба через 3 дня дала 76% торможения при последовательном торможении в 50%, четвертая—100%, а пятая, повторенная в тот же день, дала увеличение секреции по сравнению с положительным раздражителем и вызвала общее беспокойное состояние (опыт № 512). Видимо, задача представляла большие трудности. Опасаясь срыва, мы эту пробу повторили лишь через 10 дней.

Цыган. Опыт № 512 от 20.XI.1938 г.

Время	№ п/п	Условный раздражитель	Время изолированного действия раздражителя в секундах	Начало условного слюноотделения через	Величина условного рефлекса в делениях шкалы	Двигательная реакция
12 час. 00 мин.	321	Тон 7 000—15	20	2 секунды	32	Повернулся к звуку и кормушке
12 „ 03 „	322	Тон 7 000—15	20	3 „	28	Стоит спокойно, смотрит в окошко
12 „ 08 „	41	Тон 7 000—10 (диф.)	20	5 „	21	Повернулся к кормушке и стоит так все время
12 „ 13 „	323	Тон 7 000—15	20	2 „	53	Повернулся к звуку, потом к кормушке
12 „ 16 „	4	Тон 7 000—12 (диф.)	20	—	0	Стоит неподвижно, по окончании производит небольшие движения головой
12 „ 21 „	324	Тон 7 000—15	20	3 секунды	46	Сразу повернулся к звуку и кормушке
12 „ 25 „	5	Тон 7 000—12	20	4 „	51	Повернулся к звуку и кормушке, скулит
12 „ 30 „	325	Тон 7 000—15	20	1—2 „	65	То же
12 „ 33 „	1023	M ₁₂₀	20	2 „	73	Повернулся к метроному и кормушке

Опыты, приведенные в течение этих 10 дней с метрономной дифференцировкой, обнаружили значительное растормаживание. Дальнейшее закрепление силы 12 шло неравномерно, дифференцировка часто растормаживалась, в то время как при 4-м сочетании была получена нулевая секреция; при остром угашении нуль удалось получить лишь после одиннадцати проб (опыт № 517).

Получив в 3 опытах полную дифференцировку, мы, не дожидаясь полного закрепления этой дифференцировки, перешли к 13-му деле-

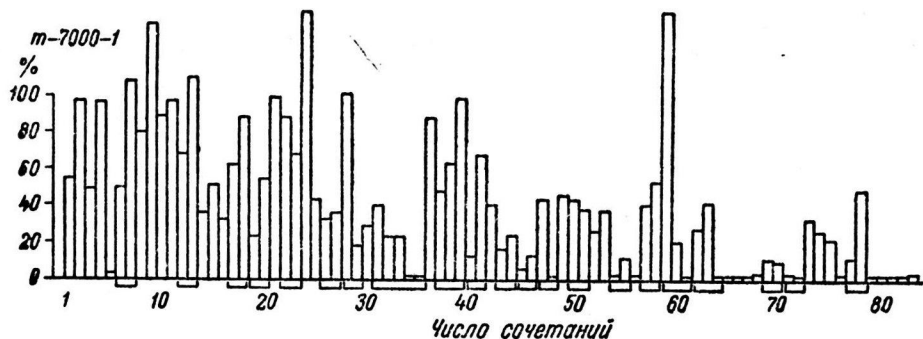


Рис. 1. Величина условного рефлекса в процентах к величине положительного рефлекса. Тон 7 000 Hz при интенсивности, равной I делению шкалы. Скобками отмечены опыты, проведенные в один день, и острое угашение

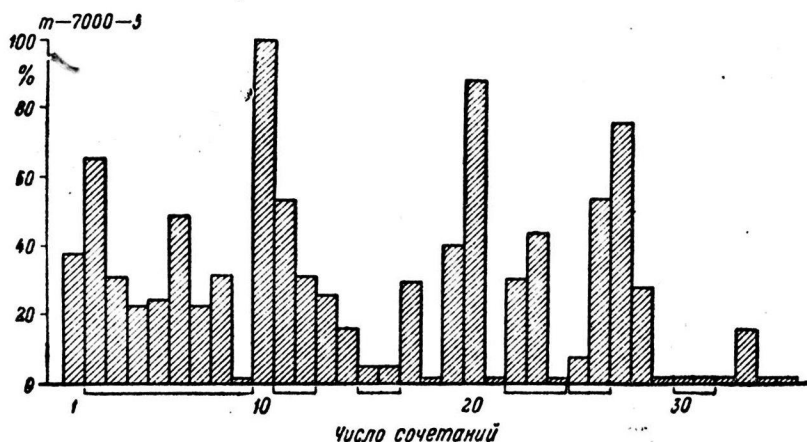


Рис. 2. См. подпись к рис. 1

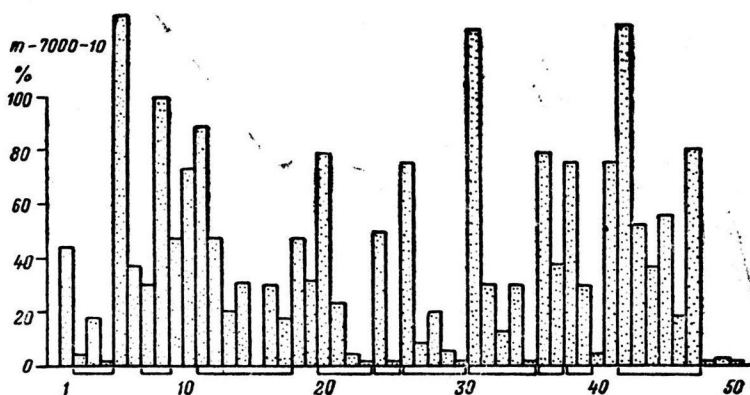


Рис. 3. См. подпись к рис. 1

нию шкалы. Чрезвычайно любопытно, что при первой же пробе слюноотделение было полностью заторможено (опыт № 519); однако при второй пробе, проведенной в тот же день, слюноотделение

Цыган. Опыт № 517 от 2.XII.1938 г.

Время	№ п/п	Условный раздражитель	Время изолированного действия раздражителя в секундах	Начало условного слюноотделения через	Величина условного рефлекса в делениях шкалы	Двигательная реакция
11 час. 00 мин.	53	Тон 1 000—10	20	5 секунд	23	Сразу повернулся к звуку
11 „ 05 „	336	Тон 7 000—15	20	3 „	47	Сразу повернулся к кормушке
11 „ 08 „	8	Тон 7 000—12 (диф.)	20	8 „	20	Не двигается, по окончании раздражения ложится, скулит
11 „ 10 „	9	То же	20	8 „	4	Повернулся к звуку, опять смотрит в окошко, скулит
11 „ 12 „	10	„	20	18 „	7	Повернулся к звуку, смотрит в окошко
11 „ 14 „	11	„	20	2 „	23	Повернулся к звуку, облизывается, скулит
11 „ 16 „	12	„	20	3 „	20	Повернулся к звуку, облизывается, скулит, по окончании ложится
11 „ 18 „	13	„	20	18 „	5	То же самое, беспокоеное движение
11 „ 20 „	14	„	20	4 „	9	Беспокоеное движение, лижет кормушку
11 „ 22 „	15	„	20	12 „	7	Беспокоеное движение, ложится, затем встает
11 „ 24 „	16	„	20	3 „	12	Стоит спокойно, рот открыт, одышка, скулит
11 „ 26 „	17	„	20	15 „	6	Стоит спокойно, по окончании ложится
11 „ 28 „	18	„	20	—	0	Беспокоеные движения во все стороны, скулит
11 „ 30 „	337	Тон 7 000—15	20	10 секунд	8	Повернулся к звуку, потом отвернулся к окошку, скулит

было довольно значительным и дальнейший ход выработки дифференцировки протекал с большими трудностями. Наконец, был испробован тон интенсивности 14, отличающийся лишь на 1 db.

При первой пробе было получено 7% торможения, при третьей—100%, но дальше ход выработки дифференцировки идет, как и при 13.

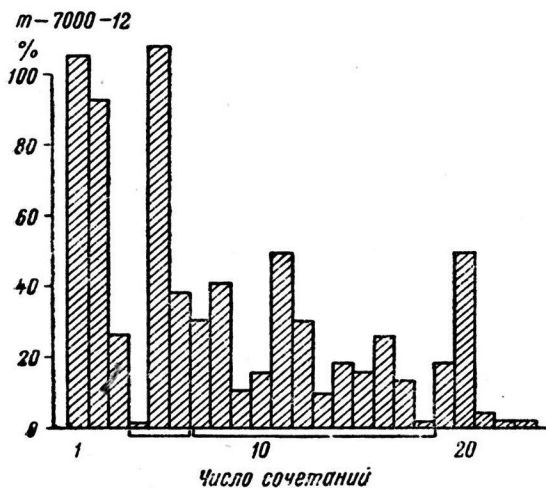


Рис. 4. См. подпись к рис. 1

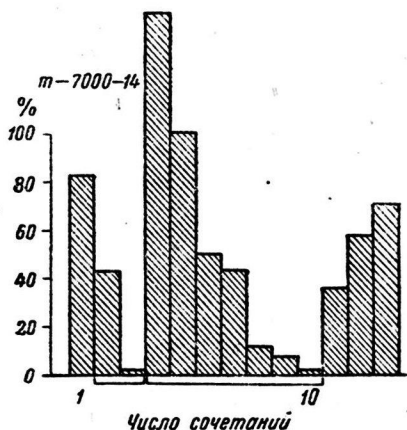


Рис. 6. См. подпись к рис. 1

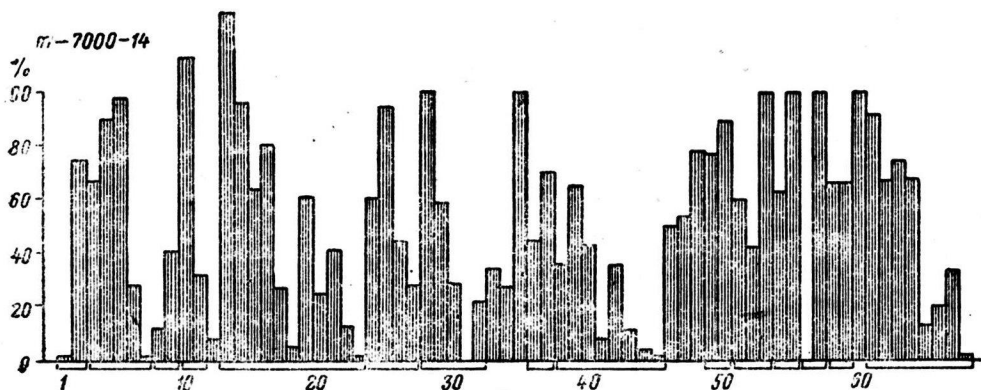


Рис. 5. См. подпись к рис. 1

часто растормаживаясь. Все же различие и здесь удалось отметить (рис. 6).

Вместе с усложнением задачи—при силе 12, 13 и 14—росло беспокойное состояние собаки. Пришлось после каждого опыта делать перерыв в 1—3 дня. Только при таких условиях можно было бесперебойно производить исследование.

Однако при дальнейшем закреплении дифференцировки (после сорок восьмой пробы) на силу звука 13 беспокойное состояние собаки усилилось (рис. 5), начался отказ от пищи, стало одновременно наблюдаться почти полное растормаживание дифференцировки. Повидимому, наступило нарушение равновесия нервной деятельности, случился «срыв».

Интересно проследить за ходом секреции слюны при остром прерывистом учащении, которое мы производили для ускорения выработки различия и для определения состояния положительного раздражителя. Угашаемый тон в течение одного опыта повторялся без подкрепления каждые 2 минуты, до полного исчезновения слюноотделения. Оказалось, что угашение наступает тем скорее, чем дальше по интенсивности отстоят друг от друга положительный раздражитель от угашаемого (рис. 7).

Если при интенсивности 10 для получения нулевой секреции потребовалось 4—5 применений раздражителя, а иногда и меньше

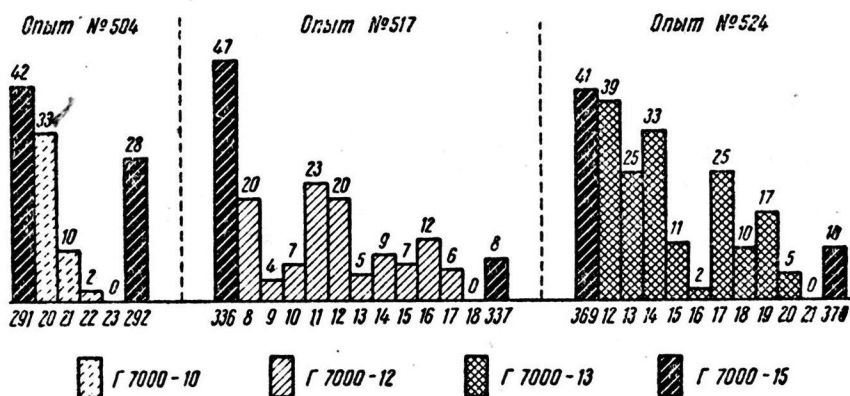


Рис. 7. Цыган. Острое прерывистое угашение

(опыт № 504), то при интенсивности 13 или даже 12 приходится применять его до 12 раз (опыты № 517 и 524).

Последовательное торможение, получаемое при этом, было различно. Сила его колебалась в значительных пределах, что отражало неустойчивое состояние нервной системы, связанное с трудностью задачи. Наличие секреции при применении положительного раздражителя после угашения дифференцировочного указывает на то, что различие есть, анализ имеет место. Тщательный анализ этого материала дал нам возможность устанавливать способность дифференцирования в тех случаях, когда полного торможения получить не удалось, в частности, при работе с Жуком.

У второй собаки (Жук) с инертной нервной системой был выработан, наряду с другими условными рефлексам, рефлекс на тон 1000 Hz при силе 10 по нашей шкале, что равно 70,6 db. После 41-го сочетания приступили к образованию дифференцировки на тихий звук—1 деление шкалы=61,6 db. Таким образом, разница в силе звука равна 9 db. Первый нуль получен при 43-м сочетании, но дифференцировка была крайне непрочная, несмотря на 172 сочетания. Следует отметить, что метрономная дифференцировка у Жука, несмотря на 172 сочетаний, не является абсолютной и часто растормаживается. При силе звука 3 и 5 торможение в среднем равно 60%, причем 100% торможение не было получено ни разу. Сила звука в 7 делений (различие в 3 db) при первой пробе дала 50% торможения, но в дальнейшем из 8 опытов в 4 получено торможение в среднем на 40%, а в 4—разницы нет. Однако применение положительного раздражителя после нуля, полученного после острого угашения, дает секреторный эффект, равный 50—70% секреции

перед угашением. На основании этого мы можем говорить о наличии относительного различия.

Проведенные опыты показывают, что, несмотря на трудные условия опыта, дифференцировочный тон давался всегда через 5 минут после положительного, так что работа велась на следах при тонах 7000 и 1000 Hz; различие интенсивности у собак идет очень далеко, и возможно образование весьма тонких дифференцировок. Поскольку осуществление анализа всегда связано с борьбой между возбуждением и торможением, представляется естественным, что чем тоньше различие, тем труднее задача и тем сильнее борьба. А следовательно, предел анализа должен зависеть от силы нервной системы. Это подтвердилось и в наших исследованиях.

У Цыгана, представителя сильного уравновешенного типа, удалось добиться различия в 2 и даже 1 db, у Жука, старой собаки с инертной нервной системой, различие в 3 db представляет значительные трудности.

Цыган. Опыт № 519 от 7.XII.1938 г.

Время	№ п.п.	Условный раздражитель	Время изолированного действия раздражителя в секундах	Начало условного слюноотделения через	Величина условного рефлекса в делениях шкалы	Двигательная реакция
12 час. 00 мин.	504	Свет	20	1 секунда	38	Повернулся к лампе
12 " 03 "	344	Тон 7 000—15	20	1 "	68	Повернулся в сторону звука, облизывается
12 " 08 "	21	Тон 7 000—12	20	15 секунд	2	Стоит спокойно, по окончании ложится
12 " 11 "	345	Тон 7 000—15	20	1 секунда	37	Сразу повернулся в сторону звука и встал перед кормушкой
12 " 15 "	346	То же	20	5 секунд	30	Повернулся к звуку и подошел к кормушке
12 " 21 "	347	"	20	1 секунда	29	Стоит неподвижно
12 " 26 "	1	Тон 7 000—13 (диф.)	20	—	0	Стоит неподвижно, по окончании действия раздражителя ложится, затем встает, спокойно движется и опять ложится
12 " 29 "	348	Тон 7 000—15	20	1 секунда	41	Сразу повернулся к звуку и кормушке
12 " 34 "	2	Тон 7 000—13 (диф.)	20	2 секунды	31	Повернулся к звуку, ложится, скулит
12 " 38 "	349	Тон 7 000—15	20	2 "	13	Повернулся к звуку, скулит
12 " 44 "	505	Свет	20	3 "	40	Производит движения к свету и в сторону

Цыган. Опыт № 524 от 19.XII.1938 г.

Время	№ п/п	Условный раздражитель	Время изолированного действия раздражителя в секундах	Начало условного слюноотделения через	Величина условного рефлекса в делениях шкалы	Двигательная реакция
11 час. 30 мин.	510	Свет	20	5 секунд	20	Стоит спокойно, к свету повернулся на 18°
11 „ 33 „	368	Тон 7 000—15	20	1 секунда	39	Сразу повернулся к звонку
11 „ 38 „	11	Тон 7 000—13 (диф.)	20	2 секунды	51	Повернулся к звонку, ложится
11 „ 42 „	369	Тон 7 000—15	20	2 „	41	Повернулся к звуку
11 „ 47 „	12	Тон 7 000—13 (диф.)	20	6 секунд	39	Повернулся к звуку и ложится
11 „ 49 „	13	То же	20	4 секунды	25	То же
11 „ 51 „	14	„	20	2 „	33	„
11 „ 53 „	15	„	20	6 секунд	11	Стоит неподвижно, ложится по окончании
11 „ 55 „	16	„	20	20 „	2	Двигательной реакции нет, все время смотрит в окошко
11 „ 57 „	17	„	20	8 „	25	Двигает головой в сторону звука, по окончании ложится
11 „ 59 „	18	„	20	10 „	10	Повернулся к звонку, по окончании ложится
12 „ 01 „	19	„	20	8 „	17	Двигательной реакции нет
12 „ 03 „	20	„	20	5 „	5	Повернулся к звонку, по окончании ложится
12 „ 05 „	21	„	20	—	0	Стоит неподвижно, по окончании ложится
12 „ 07 „	370	Тон 7 000—15	20	12 секунд	10	Вначале не реагирует, затем двигает головой в стороны
12 „ 18 „	511	Свет	20	5 „	26	Двигательной реакции нет, смотрит в окошко

Цыган. Опыт № 504 от 22.XI.1938 г.

Время	№ п/п	Условный раздражитель	Время изолированного действия раздражителя в секундах	Начало условного слюноотделения через	Величина условного рефлекса в делениях шкалы	Двигательная реакция
12 час. 00 мин.	492	Свет	20	5 секунд	17	Повернулся к свету и встал перед кормушкой
12 „ 03 „	1017	M ₁₂₀	20	Сразу	66	Двигательной реакции нет
12 „ 09 „	291	Тон 7 000—15	20	3 секунды	42	Сразу повернулся к звуку и кормушке
12 „ 14 „	20	Тон 7 000—10 (диф.)	20	3 „	33	Повернулся к звуку
12 „ 16 „	21	То же	20	3 „	10	Двигательной реакции нет
12 „ 18 „	22	„	20	15 секунд	2	Производит беспокоежное движение ногами, как бы собираясь лечь
12 „ 20 „	23	„	20	—	0	Ложится
12 „ 23 „	292	Тон 7 000—15	20	4 секунды	28	Повернулся к звуку, медленно подходит к еде

ЛИТЕРАТУРА

1. Анреп Т. Р., Физиол. журн., 1—2, 1917.—2. Бабкин Б. П., Труды Общества русских врачей в СПб, 1909—1910.—3. Зеленый Г. П., Материалы к вопросу о реакции собаки на звуковые раздражения, Дисс., СПб, 1907.—4. Иванов-Смоленский А. Г., Сборник, посвященный 70-летию акад. И. П. Павлова, 1925.—5. Тихомиров Н. П., Труды Общества русских врачей в СПб, 77, 1910.—6. Эльяссон, Исследование слуховой способности собаки в нормальных условиях и при частичном двустороннем удалении коркового центра слуха, Дисс., СПб, 1903.—7. Андреев Л. А., Русский физиол. журн. СССР, XVII, 1935; XI, 1928.—8. Куралов P. S., Lyman R. S. and Lukov B. N., Brain, LIV, 85, 1931.

ÜBER DIE GRENZEN DER DIFFERENZIERUNG VERSCHIEDENER SCHALLINTENSITÄTEN

O. Nemtsova

Aus der Abteilung f. Physiologie des Gehörs (Vorst.: Prof. L. A. Andrejew), Institut f. experimentele Medizin d. UdSSR

Zwecks Feststellung der Grenzen des Unterscheidungsvermögens für Laute verschiedener Schallintensität wurde bei Hunden ein positiver Reflex auf einen starken Ton von 7000 Hertz ausgebildet, dessen Intensität 15 Teilstrichen der Generatorskala entsprach. Hierzu wurden Differenzierungen ausgearbeitet gegenüber dem gleichen Ton, aber bei geringer Intensität, und zwar bei 5, 10, 11, 12, 13 und 14 Skalenstrichen. Dies

entsprach Differenzen von 15, 10, 5, 3, 2 und 1 Dcb. In einer weiteren Versuchsreihe diente ein Ton von 1 000 Hertz als positiver Reiz, und es würde gegenüber demselben Ton bei um 9, 7, 5 und 3 Dcb abweichender Intensität differenziert.

Die Versuche ergaben, dass das Vermögen zur Unterscheidung von Schallintensitäten beim Hund ein sehr feines ist, so dass sich Differenzierungen gegenüber sehr geringen Abstufungen ausbilden lassen. Unter den Bedingungen unserer Versuche, bei denen das Zeitintervall zwischen dem positiven und dem zu differenzierenden Ton 5 Minuten dauerte, scheint eine Intensitätsdifferenz von 1 Dcb bei dem Ton von 7 000 Hertz gerade an der Schwelle des Unterscheidungsvermögens zu liegen. Es muss hervorgehoben werden, dass die Schwelle des Analysevermögens weitgehend von dem Typ des Nervensystems der Hunde abhängig ist.

О ДИНАМИЧЕСКОМ СТЕРЕОТИПЕ У ОБЕЗЬЯН

С. Д. Каминский и Ф. П. Майоров

Из лаборатории физиологии и патологии высшей нервной деятельности субтропического филиала (зав.—проф. С. Д. Каминский) ВИЭМ

Поступила в редакцию 7.V.1939 г.

Рядом работ, произведенных в последние годы в лабораториях, руководимых И. П. Павловым (работы Асратяна, Купалова, Скипина и др.), была показана способность животного выработать систему нервных отношений на положительные и тормозные раздражители в строгом порядке по месту их расположения и времени.

В экспериментальных условиях было доказано, что один из условных раздражителей в стереотипе, применяемый взамен всей системы раздражителей, дает эффект, адекватный результатам, полученным от раздражителей, применяемых в стереотипе. Этими исследованиями было продемонстрировано свойство коры мозговых полушарий сохранять на более или менее длительный срок следы нервных раздражений как целостную систему. Если сам по себе факт выработки стереотипа демонстрирует синтетическую деятельность коры, то случаи нарушения условнорефлекторной деятельности при изменении стереотипа, наблюдавшиеся некоторыми авторами (М. К. Петрова, А. Воробьев и др.), свидетельствуют об инертности, малой подвижности или малой лабильности нервных процессов. Под лабильностью И. П. Павлов подразумевал быструю смену одного нервного процесса другим, т. е. быстроту перехода от торможения к возбуждению и обратно, ответную правильную адекватную реакцию организма на изменившуюся ситуацию. В свете такого широкого биологического понимания лабильности и инертности как физиологического свойства центральной нервной системы характер ответной условнорефлекторной реакции животного при изменении стереотипа может быть одним из показателей степени подвижности или лабильности нервных процессов. Исходя из этих соображений, можно было предположить, что у животных, стоящих на различной ступени эволюционной лестницы с различным уровнем нервной организации, явления динамической стереотипии должны иметь свои особенности: чем выше тип нервной организации, тем отчетливее должна быть выражена приспособительная функция и тем более она должна быть адекватной. Для выяснения вопроса и были поставлены опыты по динамической стереотипии у обезьян, по своей биологической организации ближе других животных стоящих к человеку.

Опыты нами были поставлены на 2 обезьянах вида макак-лапундр, одинакового возраста, служивших неоднократно экспериментальными объектами в работе по условным рефлексам; кличка Лоби и Тоби.

У наших подопытных обезьян вырабатывался весьма сложный стереотип на следующие раздражители: метроном 120 (M_{120}), метроном 60 (M_{60}) (дифференцировка), белый свет, красный свет (дифференцировка), звонок, метроном 60 (M_{60}), телефон, красный свет. Эта система раздражителей, применяемых в вышеописанном порядке с 3-минутным интервалом, повторялась 2 раза в опыт.

В экспериментальной обстановке нами учитывались латентный период и скорость двигательной реакции. Изолированное действие условных раздражителей применялось и течение 10 секунд, а совпадение условного раздражителя с безусловным продолжа-

лось 5 секунд. Абсолютным торможением считалась такая реакция, когда при действии тормозного условного раздражителя обезьяны в продолжение 15 секунд сидели спокойно на своем обычном месте и не подходили к отверстию кормушки. Тремя плюсами условно обозначалась интенсивная двигательная реакция; двумя — средняя реакция, одним — реакция, когда животное при действии раздражителя оборачивалось к отверстию кормушки, но не двигалось. Двигательные условные рефлексы образовались на M_{120} на 3-м сочетании, на белый свет — на 6-м, на звонок — на 2-м, на телефон — на 2-м, на M_{60} (дифференцировка) потребовалось 28 сочетаний и на красный свет — 20. Вследствие периодического растормаживания дифференцировки на M_{60} , а также в связи с имевшим место запаздыванием на некоторые условные раздражители стереотип окончательно образовался через 38 опытных дней. Для того чтобы сильно упрочить эту систему, мы тренировали последнюю в продолжение 110 опытных дней. Приводим протокол опыта за день до применения специальных проб.

Лоби. Опыт № 111 от 18.I.1934 г.

Время	№ сочетания и наименование раздражителя	Латентный период в секундах	Скорость двигательной реакции в секундах	Примечание
9 час. 00 мин.	277; M_{120}	1	3,5+++	Быстро пошел к отверстию кормушки. Сидит у люка
9 . 03 .	430; M_{60} (диф.)	—	—	На 10-й секунде сел, затем пошел на середину камеры. К кормушке не подошел. Сидит неподвижно у люка, опустив
9 . 06 .	214; свет белый	3	4+++	голову, зевает На 3-й секунде пошел к отверстию кормушки.
9 . 09 .	392; свет красный (диф.)	—	+	Ходит по камере Сидит спокойно; на 10-й секунде пошел к
9 . 12 .	280; звонок	3	4+++	двери и сел. Сидит, опустив голову
9 . 15 .	431; M_{60} (диф.)	—	—	Пошел медленно к отверстию кормушки. Сидит у правого зеркала
9 . 18 .	295; телефон	2	5+++	опустив голову К отверстию кормушки не подходит. Зевает. Опустил голову
9 . 21 .	333; свет красный (диф.)	—	—	Медленно направился к кормушке. Нагнул голову. Сидит вблизи зеркала. Опустил голову, зевает Посмотрел на свет, остался на месте. Сидит посредине камеры

Из протокола видно, что в результате длительной тренировки все положительные и тормозные реакции были отчетливо выражены, поведение нормальное. Однако периодически в опытах появилась гипнотизация, обусловленная, повидимому, длительными применениями столь сложной системы.

19.I вся система положительных и тормозных рефлексов была экстренно заменена одним раздражителем — белым светом.

Всего было проведено 11 проб. Уже в 1-м опыте при замене стереотипа белым светом резко усилилась гипнотизация (в первой половине опыта).

Лоби в этом опыте все время сидел неподвижно, зевал и в первых 6 сочетаниях на белый свет условнодвигательная реакция отсутствовала.

В дальнейшем в этом же опыте появились двигательные условные рефлексы и тенденция к воспроизведению белым светом старых отношений в 8-м сочетании, где наблюдался эффект от него на месте, соответствовавшем красному свету в старой системе, и в 13-м и 14-м сочетании, где в старой системе применялись звонок и M_{60} . Это соответствие нашло свое отражение в тормозной реакции на белый

Выписка из протокола опыта № 113 от 1.II.1934 г.

Время	№ сочетания и наименование раздражителя	Латентный период в секундах	Примечание
9 час. 00 мин.	232; свет белый (M_{120})	—	Ориентировочная реакция; смотрит по сторонам. Пошел на выдвинутую кормушку. За 15 секунд приблизился к отверстию кормушки
9 » 03 »	233; свет белый (M_{60})	7 +++	Ориентировочная реакция. На 1-й секунде посмотрел на люк; на 3-й секунде посмотрел по сторонам; на 5-й секунде—на свет; на 1-й секунде нагнулся к кормушке
9 » 06 »	234; свет белый (св. бел.)	— —	Ориентировочная реакция; смотрит по сторонам, но продолжает сидеть. На выдвинутую кормушку пошел сразу. Сидит неподвижно
9 » 09 »	235; свет белый (св. кр.)	6 +++	Ориентировочная реакция; смотрит на пол и по сторонам. На 4-й секунде посмотрел на свет; на 6-й секунде пошел к кормушке
9 » 12 »	236; свет белый (звонок)	— —	Ориентировочная реакция; посмотрел в сторону кормушки, пошел только на выдвинутую
9 » 15 »	237; свет белый (M_{60})	3 +++	На 1-й секунде ориентировочная реакция на свет; на 3-й секунде пошел к отверстию кормушки; на 20-й секунде приблизился к кормушке. Сел, зевает
9 » 18 »	238; свет белый (тф.)	— —	Ориентировочная реакция; смотрит по сторонам. Пошел только на выдвинутую кормушку. Часто зевает
9 » 21 »	239; свет белый (св. кр.)	8 +++	Ориентировочная реакция; осматривается кругом. На 5-й секунде посмотрел на свет; на 8-й секунде пошел к кормушке

свет на 8-м и 14-м его применении и в наличии короткого латентного периода условной двигательной реакции в 13-м сочетании на месте звонка в старой системе. В остальных сочетаниях отмечалось удлинение латентного периода, обусловленное гипнотизацией.

На 2-й день наличие гипнотизации не давало возможности проследить степень воспроизведения белым светом старой системы. Любопытно, что эффект от применения белого света в местах, соответствующих в старой системе сильным раздражителям (M_{120} , звонок, телефон), как правило, был отрицательный, — т. е. имели место гипнотические фазовые состояния. Вместе с тем отмечалась за весь период опыта интенсивная ориентировочная реакция: Лоби, как правило, в начале действия раздражителя (свет белый) озирался кругом,

Лоби. Выписка из протокола № 233 от 27. III. 1934 г.

Время	№ сочетания и наименование раздражителя	Латентный период в секундах и условный раздражитель	Скорость двигательной реакции в секундах	Интенсивность реакции	Примечание
10 час. 00 мин.	502; свет красный	— M_{120}	—	—	Ориентировочная реакция; смотрит по сторонам. На 15-й секунде пошел к отверстию кормушки. Отошел на 25-й секунде. Сидит на месте
10 » 03 »	411; телефон	4; M_{60}	3	+++	Вначале смотрит вокруг себя. На 4-й секунде пошел к отверстию кормушки. Сидит на месте
10 » 06 »	511; M_{60} (диф.)	Свет белый	—	—	Сидит неподвижно, скорчившись. Сидит скорчившись посредине камеры, смотрит по сторонам
10 » 09 »	397; звонок	2; свет красный	$3\frac{1}{2}$	+++	На 2-й секунде, скорчившись, пошел на двух ногах к отверстию кормушки. Сидит посредине камеры
10 » 12 »	503; свет красный	11; звонок	6	+++	На 11-й секунде пошел к отверстию кормушки. Отошел на 16-й секунде. Сидит у зеркала
10 » 15 »	444; свет белый	4; M_{60}	5	+++	На 4-й секунде пошел к двери. На 9-й секунде пошел к отверстию кормушки. Взял корм. Сидит посредине камеры
10 » 18 »	512; M_{60}	— телефон	—	—	Посмотрел в сторону кормушки; на 9-й секунде начал смотреть по сторонам. Сидит на обычном месте. Смотрит по сторонам
10 » 21 »	258; M_{120}	2	$4\frac{1}{2}$	+++	На 2-й секунде пошел к отверстию кормушки. Корм взял сразу

смотрел на освещенные стены и затем, поднимая голову в направлении света, направлялся к отверстию кормушки в тех случаях, когда отмечалась положительная реакция.

На 3-й день применения белого света обезьяна была оставлена без ужина и завтрака, в результате чего появились частично условные рефлексы на белый свет и тенденция к воспроизведению старых отношений наблюдалась лишь в 8-м сочетании (соответствует звонку в старой системе). В остальном не удалось отметить закономерной зависимости между реакцией на свет белый и старыми отношениями.

Снова закрепив старую систему, мы поставили серию опытов, в которых внезапно менялся порядок расположения раздражителей в системе. Применение раздражителей в обратном порядке сказалось в 1-й день в удлинении латентного периода на телефон (в месте применения M_{60} в старой системе) и в положительной реакции на тормозные раздражения — красный свет (место расположения звонка в прежнем стереотипе). Во время опыта наблюдалась ориентировочная реакция.

На 2-й день наблюдалось только растормаживание в 1-м сочетании на свет красный, соответствовавший по месту положительной реакции по M_{20} . В остальных местах отмечалась адекватная реакция на наличный раздражитель.

Лоби. Выписка из протокола № 134 от 28.III.1934 г.

Время	№ сочетания и наименование раздражителя	Латентный период в секундах	Скорость двигательной реакции в секундах	Интенсивность реакции	Примечание
9 час. 00 мин.	506; свет красный (диф.)	1	5	+++	Пошел к отверстию кормушки; на 10-й секунде отошел. Сидит на обычном месте. Все время смотрит в сторону кормушки
9 » 03 »	413; телефон	1	4	+++	Пошел к отверстию кормушки, взял корм
9 » 06 »	515; M_{60} (диф.)	—	—	—	Сидит у левого зеркала, нагнул голову
9 » 09 »	339; звонок	1	3	+++	Пошел к отверстию кормушки. Взял корм сразу
9 » 12 »	507; свет красный (диф.)	—	—	—	Сидит у двери, не пошел к кормушке. Сидит на месте, смотрит по сторонам
9 » 15 »	446; свет белый	4	5 1/2	+++	Пошел к отверстию кормушки, взял корм, сел по середине камеры
9 » 18 »	516; M_{60} (диф.)	—	—	—	Сидит у зеркала; в сторону кормушки не смотрит
9 » 21 »	260; M_{120}	6	4	+++	Сидит у правого зеркала. На 60-й секунде пошел к отверстию кормушки. Взял корм сразу

На 3-й день и эти недостаточно выраженные намеки на воспроизведение старых отношений также исчезли. Отмечалась все время адекватная реакция на соответствующий сигнал.

С 27.III по 5.VII 1934 г. закреплялся стереотип с новым порядком раздражителей для того, чтобы снова, переменив порядок, проследить изменения в поведении обезьяны. К сожалению, в силу технических условий мы вынуждены были прекратить работу на месяц, и когда, спустя месяц, применили стереотип с прежним порядком расположения раздражителей, то оказалось, что условнорефлекторная деятельность и общее поведение уже в 1-й день не представляли никаких отклонений от нормы.

У другой обезьяны (Тоби) того же вида одновременно вырабатывался аналогичный стереотип на положительные и тормозные раздражители. По своим типологическим особенностям Тоби можно отнести к возбудимому типу, ибо для прочного закрепления дифференцировок на M_{20} и красный свет потребовалось применение нескольких сот сочетаний.

Стереотип тренировался в продолжение нескольких месяцев. После этого нами было поставлено 2 опыта с заменой всего стереотипа одним белым светом.

Для иллюстрации приведем протокол опыта до пробы и 2 протокола опытов, в которых все раздражители экстренно были заменены белым светом (опыты д-ра Майорова).

Тоби. Опыт № 217 от 7.IX.1934 г.

Время	№ сочетания и наименование раздражителя	Латентный период в секундах	Скорость двигательной реакции в секундах	Интенсивность реакции	Примечание
12 час. 45 мин.	706; M_{120}	1	—	+++	Подошел и сел около отверстия кормушки
12 » 48 »	722; M_{90} (диф.)	—	—		Лежит. На 5-й секунде поднялся. Сел, чешется, с места не сошел
12 » 51 »	756; свет белый	3,5	6,5	+++	Подошел и наклонился к отверстию кормушки
12 » 54 »	734; свет красный (диф.)	—	—		Сидит неподвижно
12 » 57 »	633; звонок	1	3	+++	Подошел и наклонился к отверстию кормушки
13 » 00 »	723; M_{90} (диф.)	—	—		Сел. Сидит неподвижно
13 » 03 »	689; телефон	4	3	+++	Поднялся и подошел к отверстию кормушки
13 » 06 »	323; свет красный	—	—		Сел. Сидит неподвижно

Тоби. Опыт № 218 от 8.IX.1934 г.

Время	№ сочетания и наименование раздражителя	Латентный период в секундах и условный раздражитель	Скорость двигательной реакции в секундах	Интенсивность реакции	Примечание
13 час. 00 мин.	757; свет белый	3	4	+++	Подошел и наклонился к отверстию кормушки
13 » 03 »	758; свет белый; М ₆₀	5	—	+++	Поднялся, сунулся к отверстию кормушки
13 » 06 »	759; свет белый (св. бел.)	1	—	+	Повернулся, дернулся, остался на месте
13 » 09 »	760; свет белый	4	—	+++	Подошел и наклонился к отверстию кормушки
13 » 12 »	Свет белый (звонок)	4	4	+++	Подошел и наклонился к отверстию кормушки
13 » 15 »	762; свет белый; М ₆₀	—	—		Посмотрел вверх, подошел только к еде
13 » 18 »	763; свет белый (тф.)	8,5	—	+++	Поднялся, пошел к отверстию кормушки, ускорил шаг
13 » 21 »	764; свет белый (св. кр.)	2	5	+++	Поднялся и подошел. Сидит у люка

Из приведенных протоколов опытов видно, что и у Тоби имеется такая весьма слабая тенденция к воспроизведению старой системы при замене ее одним раздражителем — светом белым. Несмотря на наличие упроченного стереотипа, старые отношения в 1-й день сказались в местах, соответствующих дифференцировкам на М₆₀ и свет красный в старой системе, положительная реакция на белый свет в одном месте отсутствовала, а в другом отличалась запаздыванием; не исключена возможность, что такое запаздывание на белый свет в приведенных случаях обусловлено некоторой гипнотизацией, так как не следует забывать, что слабый раздражитель — свет белый — применялся в опыте 17 раз, что, конечно, не может не влиять на тонус корковых клеток. На 2-й день, как это видно из протокола опыта, еще меньше сказались старые отношения, а отмечалась ярко выраженная адекватная реакция на наличный раздражитель.

Обсуждение результатов

У наших 2 подопытных обезьян вырабатывался довольно сложный стереотип, весьма длительно подвергавшийся тренировке. Сам по себе процесс выработки стереотипа протекал различно у наших подопытных объектов. В то время как у Лоби периодически отмечалась в процессе закрепления системы гипнотизация, у другой обе-

Тоби. Выписка из протокола № 218 от 9.IX.1934 г.

Время	№ сочетания и наименование раздражителя	Латентный период в секундах и условный раздражитель	Скорость двигательной реакции в секундах	Интенсивность реакции	Примечание
12 час. 00 мин.	773; свет белый	5	5	+++	Подошел к отверстию кормушки
12 » 03 »	774; свет белый	1	4,5	+++	Подошел и наклонился к отверстию кормушки
12 » 06 »	Свет белый	2,5	4,5	+++	Подошел и наклонился к отверстию кормушки
12 » 09 »	Свет белый	0		+++	Наклонился к отверстию кормушки
12 » 12 »	777; свет белый	1,5	4,5	+++	Подошел и наклонился к отверстию кормушки
12 » 15 »	778; свет белый	1,5		+++	Нагнулся к отверстию кормушки
12 » 18 »	779; свет белый	1	4,5	+++	Подошел и наклонился
12 » 12 »	780; свет белый	0		+++	Наклонился к отверстию кормушки

зьяны (Тоби) мы никогда ее не наблюдали. Более позднее исследование, которые велись на Лоби в 1935—1936 гг., отчетливо выявили типологические его особенности как представителя слабого типа. Эта относительная слабость, по всей вероятности, была обусловлена какими-то глубокими половыми нарушениями, так как в течение всего его развития он не в состоянии был покрыть самку. Большое значение при этом имела сложность стереотипа. Здесь же следует подчеркнуть, что, в конце концов, обезьяна все же относительно хорошо справлялась с предъявленной ей задачей, так как гипнотизация сама по себе исчезала без каких-либо вмешательств с нашей стороны.

Возникает вопрос, можно ли объяснить вышеотмеченную гипнотизацию в 1-й и 2-й день при применении белого света только экстренным изменением стереотипа. Ряд фактов и соображений дает основание полагать, что не только этим обстоятельством можно объяснить изменение поведения при замене стереотипа белым светом. Во-первых, само по себе применение столь слабого раздражителя, каким является белый свет, не могло не способствовать усилению гипнотизации, в особенности в наших опытах, где белый свет применялся 16 раз в опыт. Характерным для нашей подопытной обезьяны Лоби является наблюдавшаяся в 1-й и 2-й день на фоне гипнотизации яркая ориентировочная реакция, которая не могла не способствовать затормаживанию пищевой двигательной реакции. И, наконец, последующая серия опытов с применением условных раздражителей в обратном порядке, в которых особенно отчетливо выя-

вилась способность Лоби адекватно отвечать на наличный раздражитель (в этих опытах только в 2 сочетаниях выявилась тенденция к воспроизведению старой системы), а также правильная реакция при возвращении к старому стереотипу. Эти факты также дают основание полагать, что в первых опытах с заменой старого стереотипа белым светом изменившееся поведение Лоби в первые 2 дня объясняется не столько косностью нервной системы, сколько вышеописанными причинами. Эти опыты, повторенные на Лоби спустя год, дали также аналогичные результаты, т. е. слабо выраженную тенденцию к воспроизведению старой системы условных связей. Результаты, полученные на второй обезьяне (Тоби) при замене всего стереотипа белым светом, еще отчетливее демонстрировали способность Тоби активно приспособляться к изменившейся опытной обстановке. Несмотря на наличие упроченного стереотипа, применявшегося в продолжение года, замена последнего одним раздражителем не повлекла за собой особых изменений в поведении. Старые отношения сказались в 1-й день применения света в местах, соответствовавших дифференцировкам на M_{60} и красный свет в старой системе. На 2-й день и эти явления исчезли.

Итак, приведенные нами исследования на 2 подопытных обезьянах дают основание полагать, что явления динамической стереотипии у них менее выражены, чем у собак. Сравнительное сопоставление данных, полученных нами на обезьянах, с результатами опытов на собаках (Асратян, Скипин, Соловейчик и др.) затруднено тем обстоятельством, что в наших исследованиях показателем нервных реакций являлась моторика обезьян — индикатор, более сложный, чем секреторная реакция; тем не менее общие закономерности нервной деятельности, проявляющиеся в итоговой реакции, выявляются одинаково.

Если явления динамической стереотипии могут до некоторой степени отразить степень подвижности — лабильности процессов в том аспекте, как она понималась И. П. Павловым, то первый вывод, какой напрашивается, это относительно более высокая подвижность нервных реакций у наших подопытных обезьян, чем у собак. Объяснение этому явлению можно дать в свете того положения, что в поведении различных представителей животного мира это свойство центральной нервной системы выступает как важный биологический фактор, помогающий животным приспособляться в естественных условиях, где требуется быстрое переключение на новую ситуацию. В этом аспекте изучение подвижности и инертности реакций представляет не только теоретический интерес. В естественных условиях то или иное трудное испытание для нервной системы, преодоление создавшейся трудности в результате неожиданного изменения привычных условий в значительной степени зависят от лабильности нервных процессов, т. е. от правильной ответной реакции на измененную ситуацию, а это возможно в свою очередь при высокой подвижности процессов, при быстрой смене одного процесса другим.

У наших подопытных обезьян в экспериментальной обстановке мы наблюдали относительно быстрое приспособление при изменении старого стереотипа. Эти данные дают нам основание полагать о наличии относительно меньшей косности, а следовательно, и более высокой подвижности нервных реакций у наших экспериментальных объектов, чем у собак. Это нашло свое подтверждение также во второй серии опытов на Лоби, когда отмечались нормальная условнорефлекторная деятельность и адекватная ответная реакция при

экстренной перемене порядка расположения условных раздражителей в длительно закрепившемся стереотипе.

Итак, скорость разрушения прочно созданного стереотипа, выражающаяся в более или менее адекватной реакции обезьян на наличный раздражитель, равно как и относительно быстрое приспособление к разным изменениям последнего, дают основание утверждать высокую степень подвижности нервных процессов у обезьян.

ON DYNAMIC STEREOTYPE IN MONKEYS

S. D. Kaminsky and F. P. Mayorov

Laboratory for the Physiology and Pathology of Higher Nervous Activity (Head:
Prof. S. Kaminsky), Subtropical Branch of VIEM

О ВЛИЯНИИ ХЛОРИСТОГО КАЛЬЦИЯ НА ВЫСШУЮ НЕРВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ СОБАК СЛАБОГО ТИПА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ¹

Л. А. Бам

Из лаборатории патофизиологии высшей нервной деятельности (зав.—проф. М. К. Петрова) Биостанции им. акад. И. П. Павлова (дир.—акад. Л. А. Орбели) и Физиологического института им. акад. И. П. Павлова (дир.—акад. Л. А. Орбели) Академии наук СССР

Поступила в редакцию 8.V.1939 г.

Большая роль кальция в жизнедеятельности животного организма, его интимное отношение к регуляции функций важнейших органов и систем, вскрытое многочисленными исследованиями, в значительной степени определяют и объясняют его широкое применение в практической медицине.

Общеизвестно использование кальция и его препаратов при целом ряде патологических состояний, особенно связанных с нарушениями в деятельности центральной нервной системы. Однако, наряду с огромной литературой, посвященной вопросам обмена, фармакологии и клинике кальция, имеется лишь несколько работ, использовавших исключительный по ценности метод условных рефлексов для изучения влияния кальция на деятельность коры больших полушарий.

Первая в этом направлении работа М. К. Петровой (1) показала, что хлористый кальций оказывает успокаивающее и регулирующее действие при экспериментальном срыве нервной деятельности в сторону возбуждения. Вслед за этим Л. Н. Федоров (5), испытывая влияние хлористого кальция при нарушении равновесия между раздражительным и тормозным процессами у возбудимой собаки, также наблюдал успокоение животного, сопровождавшееся вместе с тем понижением условных рефлексов и развитием сонливого состояния. Несколько позже Л. А. Андреевым и Pugsley (6) было показано, что гиперкальциемия, вызванная у собаки введением гормона паращитовидных желез и витамина D, сопровождается значительным усилением тормозного процесса.

Таким образом, этими исследованиями выяснены некоторые существенные закономерности в действии кальция. Вместе с тем вопрос о влиянии последнего на высшую нервную деятельность как в норме, так и при патологических состояниях нуждается в дальнейшей разработке. В частности, совершенно неясным остается действие хлористого кальция на высшую нервную деятельность собак слабо тормозимого типа нервной системы.

Настоящее исследование является попыткой освещения этого вопроса.

Работа проводилась на 3 собаках слабо тормозимого типа нервной системы (1 кастрат и 2 нормальных), ослабленных к тому же

¹ Доложено на совместном научном заседании Физиологического института им. акад. И. П. Павлова Академии наук СССР и Биостанции им. акад. И. П. Павлова 17.II.1939 г. и на 5-м совещании по физиологическим проблемам Академии наук СССР и ВИЭМ в мае 1939 г.

многолетней лабораторной работой и отличавшихся друг от друга рядом особенностей. Их характеристики мы дадим ниже, при изложении результатов опытов.

Ввиду того что всасывание солей кальция, как свидетельствует обширная литература, осуществляется главным образом в кишечнике, основной формой введения кальция в организм наших животных явилась дача его за $1-1\frac{1}{2}$ часа до опыта per os в молоке, в котором, по данным Scherman и Booher и др., соотношение фосфора, жиров и кальция наиболее благоприятно для усвоения последнего. Нами испытывались различные дозы в пределах от 0,05 до 5 г. В целях сравнения и контроля, а также принципиального разрешения могущих возникнуть сомнений при введении per os относительно малых доз кальция (0,05—0,2 г) различные дозы последнего вводились внутривенно в 5% растворе.

Экспериментальные данные

Первая наша подопытная собака, самка Мирта¹ (16,5 кг), слабого типа нервной системы, чрезвычайно суетливое и подвижное животное, является старым экспериментальным объектом М. К. Петровой, детально изученным и подробно описанным ею в ее исследованиях. Не касаясь этих опытов, предшествовавших нашим, укажем лишь, что под влиянием многолетней лабораторной работы, на протяжении которой Мирта подвергалась многочисленным функциональным воздействиям, неоднократно вызывавшим «срывы» ее условнорефлекторной деятельности, а также в связи с постарением (собака ко времени наших опытов достигла 11—12 лет), работоспособность ее нервной системы резко понизилась. Это выражалось в том, что условнорефлекторная деятельность Мирты [у нее имелись положительные условные рефлексы на звонок, шум, метроном 88 ударов в 1 минуту (M_{88}), свет и бульканье при дифференцировочном раздражителе-метрономе 176 ударов в 1 минуту (M_{176})] была чрезвычайно нерегулярной и резко ослабленной. Вместе с хронически имевшим место значительным падением или полным исчезновением условных рефлексов на некоторые раздражители наблюдалась гипнотизация на опыте с отказом от еды. $1\frac{1}{2}$ —2-месячные перерывы в работе обычно восстанавливали ее условнорефлекторную деятельность. Стоило, однако, возобновить ежедневную опытную работу с Миртой, как условные рефлексы вновь постепенно снижались, и собака впадала в обычное для нее на опыте депрессивное состояние. Для иллюстрации приводим 2 протокола опытов: от 13.III.1938 г. (на 11-й день после 6-недельного отдыха) и от 31.III.1938 г. (на 24-й день)² (табл. 1).

Испытание восстанавливающего действия кальция было начато с дозы в 3 г. Незначительное повышение условных рефлексов, наблюдавшееся в 1-й день применения этой дозы, сменилось почти полным их падением при повторении на 2-й день этой же дозы.

При прекращении дачи кальция условные рефлексы восстановились до обычных для Мирты небольших величин. Вторичное при-

¹ Как Мирта, так и следующая подопытная собака Хоп были переданы нам для настоящей работы М. К. Петровой.

² У всех наших подопытных собак применялся 5-минутный интервал между сочетаниями при изолированном действии условных раздражителей в 30 секунд.

Таблица 1. Мирта

Условный раздражитель	Запаздывание условной реакции в секундах	Величина условного рефлекса в каплях	Примечание
Опыт от 13. III. 1938 г.			
Звонок	3	30	На опыте бодр. Еду берет хорошо
Шум	2	14	
M ₈₈	5	12	
M ₁₇₆ (диф.)	5	3	
Булькание	5	16	
Свет	17	2	
Звонок	5	12	
Опыт от 31. III. 1938 г.			
Звонок	5	32	Гипнотизация. Еду берет только с рук, не сразу
Шум	15	2	
M ₈₈	20	3	
M ₁₇₆	10	2	
Булькание	15	2	
Свет	25	1	
Звонок	5	18	

менение кальция в дозе 3 г в течение 4 дней подряд вновь резко ухудшило условнорефлекторную деятельность собаки: все рефлексы, за исключением рефлекса на звонок (стоящий в опыте на первом месте), упали до нуля. Собака на опыте была резко сонлива, еды не брала, перед опытом упорно отказывалась и не допила очередной порции молока с кальцием (табл. 2).

Таблица 2. Мирта. Опыт от 10. IV. 1938 г. 4-й день при-
менения 3 г CaCl₂

Условный раздражитель	Запаздывание условной реакции в секундах	Величина условного рефлекса в каплях
Звонок	15	8
Шум	22	1
M ₈₈	—	0
M ₁₇₆	—	0
Булькание	—	0
Свет	—	0
Звонок	—	0

При отмене кальция на 2-й и 3-й день все условные рефлексы оказались несколько повышенными против нормы. Таким образом, доза в 3 г оказалась сверхоптимальной для слабой Мирты, вызвав слишком большое усиление и иррадиацию тормозного процесса.

В дальнейшем между испытанием отдельных доз кальция (2—1—0,5 г) делались значительные перерывы, чтобы исключить возможность могущего иметь место последствие.

Доза в 2 г оказала выраженное тормозящее действие с падением всех рефлексов. При введении 1 г в течение 8 опытных дней на 4-й

и 5-й день наблюдалось повышение всех положительных рефлексов при отчетливом растормаживании дифференцировки, в дальнейшем сменившееся нарастающим торможением. Лишь при дозе 0,5 г (per os) мы наблюдали небольшое повышение условных рефлексов при сохранении дифференцировки и без развития глубокого торможения. Характерная для Мирты циркулярность в условнорефлекторной деятельности отражалась и в этих опытах с кальцием колебаниями рефлексов из опыта в опыт.

После 3-месячного летнего отдыха нервная деятельность Мирты, как обычно, значительно улучшилась.

Условные положительные рефлексы достигли значительной величины при абсолютной дифференцировке. Собака была бодра на опыте и не отказывалась от еды. Однако это длилось недолго, и уже через 3 недели при ежедневной постановке опытов условные рефлексы начали все более понижаться на фоне нарастающей гипнотизации.

Тогда была испытана в течение 7 дней доза хлористого кальция, уже значительно меньшая, чем предыдущие, — 0,05 г в 100 см³ молока за 70—80 минут до опыта¹. В 1-й день дачи 0,05 г условные рефлексы, особенно при действии раздражителей, стоящих после дифференцировки, оказались повышенными. На 2-й день наблюдалось резко выраженное увеличение всех положительных условных рефлексов при абсолютном торможении их на дифференцировочный раздражитель M₁₇₆, причем особенно большой эффект наблюдался при булькании. Естественно было думать, что причиной такого значительного увеличения эффекта на этот раздражитель явились усиление и концентрация под влиянием кальция дифференцировочного торможения в пункте M₁₇₆ с последующей положительной индукцией. Поведение собаки в этих опытах бодрое, оживленное, без каких-либо признаков сонливости. Еду берет сразу и съедает всю порцию. Общее поведение вне опыта также менее хаотично и суетливо, чем обычно.

Однако по мере ежедневной дачи (в течение 7 дней) этой малой дозы бодрое состояние вновь сменилось нарастающим торможением.

На 8-й день доза кальция была увеличена до 0,2 г (в той же порции молока). Это повлекло за собой еще большее снижение всех условных рефлексов с выраженной сонливостью и полным отказом от еды на опыте (табл. 3).

Таблица 3. Мирта. Опыт от 1.XII.1938 г. 8-й день применения 0,2 г CaCl₂

Условный раздражитель	Запазды вание условной реакции в секундах	Величина условного рефлекса в каплях	Примечание
Звонок	3	20	На опыте спит. Еду берет только с рук, после настойчивых предложений
Шум	20	2	
M ₈₈	—	0	
M ₁₇₆ (диф.)	—	0	
Булькание	—	0	
Свет	20	3	
Звонок	30	1	

¹ При оценке влияния этой дозы необходимо учитывать, что в 100 см³ молока содержится около 0,12 г хлористого кальция.

Интересно отметить, что как временное явление этому полному торможению условных рефлексов предшествовал некоторый (в течение 2—3 дней) их подъем, причем дифференцировочный раздражитель M_{176} вызывал значительное растормаживание. Таким образом, действие этих малых доз кальция имело как бы двухфазный характер. Яркое выраженное восстановление сменяется в дальнейшем нарастающим торможением, проходящим через период растормаживания дифференцировки.

В целях контроля и сравнения мы испробовали у Мирты внутривенное введение 0,05 г кальция за 20—25 минут до опыта, причем обнаружилось еще более значительное повышение эффектов на все положительные раздражители, особенно на булькание, стоящее в опыте после дифференцировки, которая стала абсолютной. Еще более отчетливо это явление выступило в опыте от 22.XII.1938 г., где на булькание, как и на другие раздражители, получился совершенно необычный для Мирты эффект: 26 капель. На следующий день после внутривенной инъекции условные рефлексы оказывались несколько повышенными, а затем возвращались к норме. Инъекция 0,1 г (увеличение дозы в 2 раза) вызвала не столь резкий эффект, что, видимо, стоит в связи с достижением предела работоспособности клеток мозговой коры. При введении 0,5 г (увеличение дозы в 10 раз) кратковременное возбуждение (слюнотечение, одышка, беспокойство, рвота) в течение 1—3 минут после инъекции сменяется нарастающей сонливостью. Поведение собаки резко изменяется. В ожидальне она очень спокойна, укладывается спать и спит, что обычно у живой и суетливой собаки никогда не наблюдалось. Условные рефлексы, испробованные через 30 минут после инъекции, оказались почти полностью заторможенными. Вместе с тем на следующий день наблюдалось их отчетливое повышение. Некоторых дальнейших вариаций опытов на Мирте мы коснемся ниже.

Второй подопытный объект, кастрат Хоп, 12—13 лет (вес 20,5 кг), слабо тормозимого типа нервной системы, также детально изучен и описан М. К. Петровой. Интересной и характерной особенностью этой собаки явилось наличие у нее в коре больших полушарий изолированного большого «метрономного пункта», образовавшегося в результате примененной у него М. К. Петровой в 1933 г. двусторонней переделки условного значения положительного и тормозного метрономных раздражителей. С этой переделкой Хоп не справился, причем патологическое, инвалидное состояние соответствующих нервных элементов выражалось обычно или в полном отсутствии эффекта как на положительный, так и тормозной метроном, или в наличии между ними более или менее выраженных ультрапарадоксальных отношений. Всякое напряжение нервной деятельности сказывалось прежде всего на больном пункте, еще более ухудшая его состояние, как это, например, имело место незадолго до настоящей работы с Хопом, под влиянием длительно применявшегося тиреоидина (исследования М. К. Петровской). Тиреоидин, повидимому, явился причиной того, что в наших опытах на протяжении первых 4 месяцев корковая деятельность Хопа была резко понижена: имевшиеся у него условные положительные рефлексы на погремушку, колокольчик, булькание, свет (лампа в 25W), шум и M_{100} были ничтожны, дифференцировка M_{200} растормаживалась, еду на опыте брал не сразу, общее поведение было очень вялым.

Применение различных доз кальция при подобном пониженном тоне коры больших полушарий не оказало какого-либо отчетливого положительного действия. Лишь при дозе в 0,25 г наблюдалось

некоторое повышение условных рефлексов. В дальнейшем состояние Хопа значительно улучшилось под влиянием 1½-месячного перерыва в опытах. Рефлексы на действие раздражителей, особенно стоящих на первых местах стереотипа, повысились. Состояние же больного «метрономного пункта» оставалось прежним, причем его раздражение обычно снижало последующие рефлексы (табл. 4).

Таблица 4. Хоп. Опыт от 14. III. 1938 г.

Раздражитель	Запаздывание условной реакции в секундах	Величина условного рефлекса в каплях	Примечание
Погремушка	3	27	На опыте беспокоен, одышка, вскакивает, вертится в конце изолированного действия условных раздражителей. Ест хорошо
Колокольчик	3	21	
Булькание	18	8	
M ₁₀₀	—	0	
M ₂₀₀ (диф.)	—	0	
Свет	22	8	
Шум	25	3	
Погремушка	10	14	

Тогда был применен CaCl₂ в количестве 3—6 дней подряд. При некотором общем успокоении собаки все условные рефлексы несколько повысились и, что особенно интересно, впервые наблюдалось отчетливое восстановление условных рефлексов на метрономные раздражители (рис. 1).

Мы видим, что «инвалидное» состояние «метрономного пункта» исчезло, M₁₀₀ давал значительный (10—16 капель) эффект при абсо-

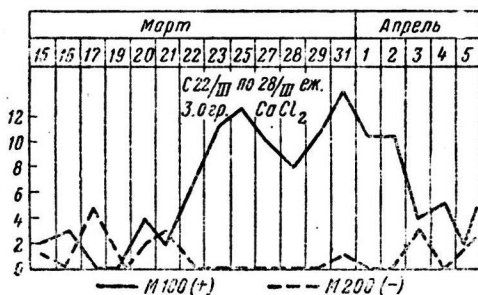


Рис. 1. Влияние кальция на больной «метрономный пункт». Хоп

лютной дифференцировке. Это восстановление держалось в течение ряда дней, убывая лишь постепенно и волнообразно на протяжении 2—3 недель. Через 35 дней на фоне вновь выступивших ультрапарадоксальных отношений кальций был испытан снова уже в дозе 2 г в течение 8 дней подряд (рис. 2).

На этот раз кальций также вызвал чрезвычайно ярко выраженное восстановление больного пункта. Будучи по своим абсолютным размерам менее резким, чем при дозе в 3 г, это восстановление держалось значительно дольше, полностью сгладившись лишь через 30 дней после отмены кальция и также сопровождаясь еще большим повышением всех остальных положительных рефлексов (табл. 5 и 6).

Таблица 5. Применение 3 г CaCl₂

Раздражитель	Сумма рефлексов			
	за 6 дней до дачи кальция	6 дней по 3 г кальция	6 дней после отмены кальция	Вторые 6 дней после отмены кальция
Погремушка	184	189	194	150
Колокольчик	162	161	160	129
Булькание	110	101	116	75
M ₁₀₀	11	58	45	33
M ₂₀₀ (диф.)	11	2	6	22
Свет	41	47	58	43
Шум	22	27	50	24
Погремушка	72	102	110	97

Таблица 6. Применение 2 г CaCl₂

Раздражитель	Сумма рефлексов			
	за 8 дней до дачи кальция	8 дней по 2 г кальция	8 дней после отмены кальция	Вторые 8 дней после отмены кальция
Погремушка	202	218	242	186
Колокольчик	151	188	196	159
Булькание	106	150	135	108
M ₁₀₀	26	58	57	35
M ₂₀₀ (диф.)	18	15	21	14
Свет	34	64	43	28
Шум	41	66	83	60
Погремушка	113	128	148	131

Спустя еще 6 недель в связи с летним временем у Хопа вновь упали все рефлексы: во время тормозного раздражителя M₂₀₀ он метался и рвался со станка с резкой одышкой, наблюдались ультрапарадоксальные отношения. Дача 0,5 г CaCl₂ дважды устранила ультрапарадоксальные отношения и полностью успокоила собаку (табл. 7).

Таблица 7. Хоп. Опыт от 23.VI.1938 г. 2-й день применения 0,5 г CaCl₂

Условный раздражитель	Запаздывание условной реакции в секундах	Величина условного рефлекса в каплях	Примечание
Погремушка	5	24	Весь опыт (и во время дифференцировки) абсолютно спокоен
Колокольчик	4	20	
Булькание	1	10	
M ₁₀₀	7	9	
M ₂₀₀	—	0	
Свет	—	0	
Шум	5	10	
Погремушка	7	12	

После летнего перерыва в опытах все условные рефлексы у Хопа оказываются высокими. Положительный метроном также вызвал довольно значительный для этого раздражителя эффект, равный или приближавшийся к тому, который наблюдался ранее при даче кальция. В то же время дифференцировка была расторможена. На фоне этого несколько повышенного,

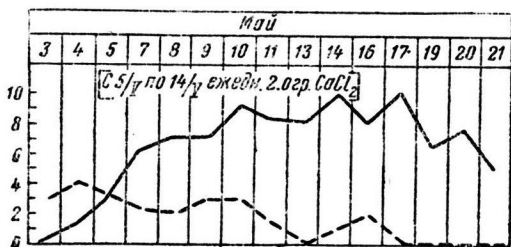


Рис. 2. Хоп

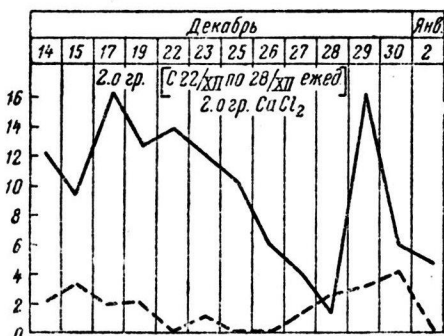


Рис. 3. Хоп

нервного тонуса вновь испытывалось действие различных доз кальция, введенного per os. При дозах от 1 до 1,5 г эффект был выражен мало отчетливо. В то же время однократное применение 2 г кальция, отчетливо повышая все положительные рефлексы, в том числе и на M_{100} , резко усиливало тормозной процесс от действия дифференцировочного раздражителя-метронома. При абсолютной дифференцировке наблюдалась резкая положительная индукция на следующие за M_{200} свет и шум. В одном подобном опыте рефлекс на слабый свет оказался равным 38 каплям, чего ранее у Хопа никогда не наблюдалось.

При однократном введении больших доз (3,5 и 3 г) наблюдалось обратное: дифференцировка растормаживалась, в то время как положительные рефлексы повышались весьма незначительно или даже несколько снижались. В следующие дни наступало падение условных рефлексов, касавшееся особенно M_{100} .

На рис. 3. представлено состояние рефлексов на метроном в этой серии опытов при однократном, а также при 6-дневном введении 2 г. При рассмотрении этих кривых обращает на себя внимание следующее. В предыдущих опытах (рис. 1 и 2) 2 г кальция вызвали отчетливое и длительное восстановление рефлекса на M_{100} . Мы видим, что то же наблюдалось при 1—2-дневном применении 2 г спустя 6 месяцев. Введение той же дозы 6 дней подряд вызвало обратное. После первоначального повышения эффект на положительный метроном прогрессивно снизился до нуля, восстановившись лишь после отмены кальция. Таким образом, при улучшении нервной деятельности чувствительность к той же дозе оказалась повышенной.

При попытке объяснения этого на первый взгляд парадоксального явления необходимо учесть главным образом состояние «метрономного пункта» в разные периоды применения 2 г $CaCl_2$. В первом случае M_{100} вызывал ничтожный нулевой эффект, что свидетельствовало о значительном торможении соответствующих нервных элементов. Ограничение, снятие этого торможения под влиянием кальция восстановило положительную реакцию на этот раздражитель. Во втором случае состояние рефлекса на метроном было иным: наблюдался значительный эффект. Можно предположить, что воз

буждающее действие кальция, суммируясь в данном случае с действием раздражителя (вызывающим при положительном эффекте соответствующий расход энергии нервных клеток), довело эти нервные клетки, особенно чувствительные ко всяким условиям, напрягающим нервную деятельность, до предела их работоспособности, что и сказалось в прогрессивном снижении (вслед за первоначальным повышением) соответствующего условного рефлекса. В пользу подобного объяснения, а также того, что это действие кальция имело до известной степени локальный, ограниченный большим «метрономным пунктом» характер, может говорить следующее: на всем протяжении нашей работы с Хопом при различных состояниях тонуса коры максимальная величина эффекта на M_{100} не превышала 16—18 капель, что является, повидимому, пределом для этого рефлекса.

Вместе с тем все остальные условные рефлексы и при этой даче кальция значительно повысились (табл. 8).

Таблица 8

Раздражитель	Сумма условных рефлексов	
	за 6 дней перед дачей кальция	6 дней с дачей 2 г кальция
Погремушка	144	160
Колокольчик	130	146
Булькание	88	100
M_{100}	36	45
M_{200}	13	3
Свет	14	50
Шум	34	50
Погремушка	70	88

Лишь на 5-й и 6-й день применения кальция отмечалось небольшое снижение рефлексов на сильные раздражители.

При внутривенном введении наибольшее повышение рефлексов у Хопа было отмечено при дозе 0,2 г кальция. Дозы в 0,5 г и выше, так же как и у Мирты, сопровождались значительным снижением всех условных рефлексов и выраженной (но менее, чем у Мирты) сонливостью.

Что оптимальное усиление под влиянием кальция дифференцированного торможения и последующая положительная индукция не являются существенной и главной причиной повышения условных рефлексов, показывают специально проведенные как на Хопа, так и на Мирте опыты, в которых кальций применялся на фоне выключения дифференцировки. В этих случаях мы также могли отметить значительное повышение всех условных рефлексов, как это видно, например, из следующих 2 опытов этой серии (табл. 9).

Последняя подопытная собака Желтоглаз, 10—12 лет (вес 20,5 кг), также принадлежит к слабо тормозному типу нервной системы. Операция выведения протока слюнной железы произведена нами в январе 1936 г. Находился с того же времени в работе у А. О. Долина, хронически применявшего со специальными целями введение 1—2% раствора морфина (на протяжении 1½ лет проведено более 200 инъекций). Это могло явиться фактором, обусловившим еще большее ослабление и без того слабой нервной системы этой собаки. У Желтоглаза имелись положительные рефлексы на звонок, буль-

Т а б л и ц а 9. Хоп. Без дифференцировки M_{200}

Условный раздражитель	Период запа- здывания условной ре- акции в се- кундах	Величина ус- ловного реф- лекса в каплях	Примечание
Опыт от 5.I.1939 г.			
Погремушка	5	26	К концу опыта сонливость
Колокольчик	10	17	
Булькание	10	11	
M_{100}	20	6	
Интервал 10 минут			
Свет	25	2	
Шум	7	3	
Погремушка	12	9	
Опыт от 7.I.1939 г. Без дифференцировки M_{200} . За 70 минут до опыта дано 2 г $CaCl_2$			
Погремушка	3	30	Бодр весь опыт
Колокольчик	7	22	
Булькание	8	18	
M_{100}	8	10	
Интервал 10 минут			
Свет	7	12	
Шум	8	9	
Погремушка	6	14	

кание и M_{120} при дифференцировке M_{60} . В дальнейшем был выработан положительный рефлекс на свет (лампа в 25 W). О низком уровне работоспособности корковых элементов Желтоглаза говорили как нерегулярность и низкие величины условных рефлексов, не превышавших часто 1—2 капли (10—30 делений шкалы), так и почти постоянное отсутствие зависимости от величины эффекта и физической силы раздражителя. В самом начале опыта был применен кальций—2 г в течение 6 дней. Положительный эффект отсутствовал, условные рефлексы проявили тенденцию к снижению. Через 4—5 дней после отмены кальция собака стала беспокойна, вертелась и скулила в станке, причем на фоне подобного возбуждения выступило следующее явление: Желтоглаз стал упорно влезать во время опыта на кормушку. Само по себе это явление не представляло ничего необычного; оно наблюдается у многих собак в аналогичной экспериментальной обстановке, будучи связано или с вынюхиванием пищи, реакцией на условные раздражители, или являясь одной из форм нормального индивидуального поведения. Однако в нашем случае собака вела себя явно неестественно. Упорно влезала передними лапами по многу раз на кормушку, оставаясь в нарочито напряженной позе от нескольких секунд до 7—8 минут (в некоторых случаях). Это движение не было связано с каким-либо из условных раздражителей или с пищевой реакцией. В наиболее выраженных случаях собака сохраняла подобную позу и при подаче еды, слезая лишь при повторном предложении корма. Иногда приходилось насильно снимать собаку с кормушки. Подобное поведение наблюдалось в течение 2 месяцев, постепенно ослабевая. Является затруднительным точное выяснение генеза этого явления. Весьма возможно, что и раньше собаке приходилось, и притом неоднократно, влезать на

кормушку. Можно предположить, что слишком большая доза кальция вызвала перенапряжение и последующее ослабление тормозного процесса. Это явилось благоприятным моментом для выявления старых следов побуждательного движения собаки, принявшего в силу инертности раздражительного процесса стойкий, упорно повторяющийся характер. О том, что выявление этой навязчивости связано именно с ослаблением торможения и инертностью раздражительного процесса, свидетельствует то, что при укреплении торможения под влиянием 10-дневного бромирования (по 0,5 г NaBr) влезание Желтоглаза на кормушку почти совсем прекратилось. В дальнейшем, после 6-недельного отдыха, значительно улучшившего нервную деятельность собаки, это явление наблюдалось лишь эпизодически. Однако спустя год оно выступило вновь, правда, в менее резкой, чем первоначально, форме, в конце 16-дневного применения кальция в возрастающих дозах на фоне растормаживания дифференцировки. Из всех доз, испытанных на Желтоглазе в дальнейших опытах, доза в 0,5 г (per os) оказалась наиболее оптимальной, повышая положительный рефлекс и укрепляя дифференцировку (табл. 10).

Таблица 10

	Апрель—май 1938 г.			Октябрь—декабрь 1938 г.	
	за 10 дней до каль-ция	кальций 1 г в течение 10 дней	за 10 дней после отмены кальция	10 дней до каль-ция	кальций 0,5 г в течение 10 дней
Сумма положительных условных рефлексов перед дифференцировкой (в делениях шкалы) . . .	1 370	1 420	980	960	1 575
То же при дифференцировке . . .	174	110	85	115	60
То же после дифференцировки . .	780	640	540	605	1 010

Наибольший эффект в смысле абсолютного торможения на дифференцировочный раздражитель M_{60} наблюдался при внутривенном введении 0,05—0,07 г $CaCl_2$. Внутривенное введение 0,15 г вызвало резкое понижение всех положительных рефлексов на раздражители, стоявшие после дифференцировки (последовательное торможение). При внутривенном введении 0,5—0,8 г наступало растормаживание дифференцировки. Дозы, превышающие 1 г, так же как у Мирты и у Хопа, понижали все условные рефлексy, что не сопровождалось, однако, столь выраженным общим торможением.

Последняя специальная серия опытов имела целью сравнение описанного действия кальция с действием тех же доз брома. Учитывая значительные различия во всасывании этих веществ при даче per os, мы вводили бромистый натрий (как и кальций) внутривенно в 5% растворе за 20—25 минут до опыта. Наблюдения показали, что бром, в противоположность тем же дозам кальция, не вызывает повышения положительных условных рефлексов.

Вместе с тем более слабое действие брома (в сравнении с кальцием) на тормозной процесс выразилось как в значительно менее отчетливом последовательном торможении, так и в опытах с прерывистым угашением (при повторении через 3 минуты) положительного условного рефлекса на бульканье (табл. 11).

Таблица 11. Хоп. Прерывистое угашение булькания

	Величина рефлекса (в каплях) за каждое применение раздражителя
В норме	21, 14, 12, 14, 6, 9, 4, 0, 8, 0, 0
При введении 0,25 г CaCl ₂ в вену	19, 6, 11, 2, 0, 0
При введении 0,25 г NaBr в вену . .	19, 15, 9, 6, 5, 3, 0, 1, 0, 0

Мы видим, что при кальции полное угашение (до двух нулей) было достигнуто уже при 5-м повторении (вдвое скорее, чем в норме), в то время как при бrome оно наступило лишь при 7-м повторении раздражения.

З а к л ю ч е н и е

У всех 3 собак определенные (для каждого животного) дозы хлористого кальция улучшали условнорефлекторную деятельность. Это выражалось как в укреплении дифференцировочного торможения, так и в повышении, часто весьма значительном, всех остальных положительных условных рефлексов. На фоне этого повышения наблюдалось отчетливое восстановление изолированного большого пункта в коре больших полушарий (Хоп — исчезновение ультрапарадоксальных отношений, восстановление хронически отсутствовавшей реакции на положительный раздражитель при закреплении тормозной реакции на дифференцировочный раздражитель). Как представить себе механизм подобного действия кальция? На основании исследований М. К. Петровой известно, что бром, имеющий специфическое отношение к тормозному процессу, не восстанавливает изолированных больных пунктов коры. Лишь при комбинации брома с кофеином, агентом, специально воздействующим на раздражительный процесс, удавалось наблюдать соответствующее, и то лишь кратковременное, излечение. Сопоставление этих данных с приведенным фактическим материалом о влиянии кальция на большой метрономный пункт, а также то обстоятельство, что повышение положительных условных рефлексов при введении хлористого кальция имело место и при выключении из опыта дифференцировки, могут свидетельствовать о том, что, помимо резкого усиливающего влияния на тормозной процесс, хлористый кальций, повидимому, действует усиливающим образом и на раздражительный процесс в коре больших полушарий. Вместе с тем известно, что хотя между действием ионов кальция и симпатического нерва и нет полной физиологической тождественности, все же «симпатикотропность» кальция, его интимное отношение, во многом еще не совсем ясное, к функциям симпатической нервной системы не вызывает сомнений. В связи с этим при дальнейшем анализе механизма возбуждающего действия кальция возникает вопрос о том, имеет ли здесь место непосредственное влияние последнего на нервные элементы коры или это действие проявляется через симпатическую нервную систему. Настоящие формы опытов не дают ответа на этот вопрос. Для его разрешения необходимы специальные исследования. Однако очень возможно, что при влиянии кальция на кортикальную деятельность имеет место не только какая-нибудь одна из этих форм воздействия, но как та, так и другая вместе.

Мы видим также, что указанное восстанавливающее действие кальция, будучи часто мало отчетливым (повидимому, в связи с особенностями всасывания его в организм при введении per os в противоположность внутривенному введению), проявляется только при дозах, оптимальных для данной нервной системы (в наших опытах в пределах от 0,05 до 2 г). Это действие зависит также от функцио-

нального состояния (общего нервного тонуса) животного в данный период работы с ним. В то же время введение больших, превышающих оптимальные дозы кальция вызывает растормаживание дифференцировок и падение положительных условных рефлексов, а при внутривенном введении больших доз наблюдаются развитие более глубокого торможения, общее успокоение, выраженная сонливость животного, повышение всех рефлексов выше нормы на следующий день (последствие). Перенапряжение и ослабление тормозного процесса под влиянием больших доз кальция могут также явиться одной из причин возникновения явлений «навязчивости» (Желтоглаз). При продолжающемся ежедневном введении кальция (также и в оптимальных дозах) период повышения условнорефлекторной деятельности сменяется периодом нарастающей депрессии (падение всех рефлексов, развитие гипнотического состояния). Она наступает тем раньше, чем слабее нервная система животного, и связана, по видимому, с перенапряжением нервных процессов, особенно тормозного и его иррадиации. Бром по сравнению с кальцием не вызывает аналогичного повышения условнорефлекторной деятельности. Его влияние на тормозной процесс также является более слабым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрова, Сб., посв. проф. А. Ю. Ющенко, 1928.—2. Петрова, *Арх. биол. наук*, XXXIV, в. 1—3, 1933.—3. Петрова, *Физиол. журн. СССР*, 17, 1934.—4. Петрова, *Тр. лабор. акад. И. П. Павлова*, VI и VII.—5. Федоров, *Журн. для усоверш. врачей*, № 4, 1927.—6. Андреев и Pugsley, *Физиол. журн. СССР*, XVI, в. 1, 1930.—7. Aritzsch, Hoesch и др., *цит. по Капланскому. Минеральный обмен*, 1938.—8. Scherman и Booher, *цит. по Капланскому. Минеральный обмен*, 1938.

ÜBER DEN EINFLUSS VON CALCIUMCHLORID AUF DIE HÖHERE NERVENTÄTIGKEIT VON HUNDEN MIT NERVENSYSTEM VOM SCHWACHEN TYPUS

L. A. Bam

Aus d. Laboratorium f. Pathophysiologie der höheren Nerventätigkeit (Vorst.: Prof. M. K. Petrowa) d. Biologischen I. P. Pawlow-Station (Dir.: Akademiemitglied L. A. Orbeli) und aus dem Physiologischen I. P. Pawlow-Institut (Dir.: Akademiemitglied L. A. Orbeli) der Akademie der Wissenschaften der UdSSR

In Versuchen an drei Hunden wurde die bedingt-reflektorische Tätigkeit durch bestimmte, von Tier zu Tier verschiedene Dosen von Calciumchlorid gebessert. Es äusserte sich dies sowohl in Festigung der Differenzierungshemmung, wie in einer, mitunter sehr erheblichen, Verstärkung aller anderen positiven bedingten Reflexe.

НОВЫЙ СПОСОБ ВЫРАБОТКИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Сообщение I

Э. Г. Вацуро

Из Биологической станции им. акад. И. П. Павлова (дир.—акад. Л. А. Орбели)

Поступила в редакцию 10.VI.1939 г.

С тех пор, как знакомство с механизмом «прибавочного» рефлекса (Зеленый, Эльяссон, Орбели и др.) стало достоянием лабораторий (Зеленый, Эльяссон, Орбели, Снегирев, Шишло, Беляков, Горн, Губергриц и др.), «необычные» звуки (Зеленый) и «необычные» фигуры (Орбели) сделались обычными и постоянными условными сигналами тормозных состояний животного в условиях лаборатории. Получив название дифференцировочных раздражителей, они стали широко применяться в лабораторной практике для анализа тормозного процесса.

Со времени работ указанных авторов дифференцировочный раздражитель постоянно вводился в систему условных сигналов после выработки положительного рефлекса на раздражитель, более или менее близкий дифференцируемому. В зависимости от сходства их физических свойств находилась скорость выработки дифференцировки. Чем сильнее отличались друг от друга дифференцируемые раздражители, тем быстрее и легче при прочих равных условиях вырабатывалась дифференцировка, и наоборот. В некоторых случаях особенной близости физических свойств раздражителей («тонкая» дифференцировка) дифференцировка вовсе не вырабатывалась, иногда приводя к явлениям «срыва» в нервной деятельности животного с возникновением патологического состояния (впервые такой случай отмечен в работе Шенгера). Обычно подобное состояние являлось следствием абсолютной или относительной слабости тормозного процесса у данного животного. Но и для животного с уравновешенными и сильными процессами возбуждения и торможения выработка «тонкой» дифференцировки представляет известную трудность. Для облегчения ее были разработаны некоторые оптимальные условия выработки дифференцировки [например, положение, место дифференцировочного раздражителя в системе других раздражителей (Зеленый, Беляков), постепенное «уточнение» дифференцировки (Губергриц) и т. д.], помогающие животному более быстро и легко справиться с поставленной задачей. Однако все они не касались одного из существеннейших моментов в механизме выработки дифференцировки. Согласно взгляду И. П. Павлова, «в основании дифференцирования лежит тормозной процесс, т. е. как бы постепенное заглушение сначала широко возбужденного мозгового конца анализатора, исключая его мельчайшую часть, отвечающую данному условному раздражителю». Конечный результат достигается постоянной борьбой возбуждительного и тормозного процессов, причем, как это явствует из приведенной цитаты, возбуждательный процесс оказывается предшествующим. Таким образом, создаются крайне невыгодные условия, могущие быть в известной мере аналогизируемыми с условиями «сшибки», когда после положительного раздражителя вместо подкрепле-

ния дается отрицательный раздражитель. Мы говорим здесь лишь об известной неполной аналогии с «сшибкой», так как последней в большей мере свойственен момент как бы непосредственного столкновения процессов возбуждения и торможения, что в значительной мере смягчается при дифференцировке развитием угасательного торможения. Но это сходство может увеличиться почти до полного тождества в случаях повышения инертности тормозного процесса.

Мы наблюдали одну собаку, у которой, несмотря на неизменный характер опыта, дифференцировка вдруг стала совершенно непосильной. При звуке M_{60} собака вскидывалась на задние лапы и с визгом падала на станок, оставаясь в таком положении до момента прекращения действия дифференцировочного раздражителя. Подобное состояние могло развиться лишь в результате постоянной коллизии между возбудительным и тормозным процессом, источником которой явилась дифференцировка.

Исходя из вышеприведенных соображений, мы решили подыскать такой способ выработки дифференцировки, который уменьшил бы коллизию, возникающую при этом между возбудительным и тормозным процессами. Для этой цели нам казалось более выгодным создать условия, способствующие вначале развитию и упрочению тормозного процесса, с последующим развитием в данных корковых элементах процесса возбуждения. Этот процесс выработки дифференцировки мог бы быть аналогизирован с теми же оговорками, что и в первом случае, с той формой «сшибки», в которой тормозной процесс предшествует развитию процесса возбуждения (более легкая форма «сшибки»). Технически это осуществлялось нами следующим образом. У собаки, никогда не бывшей до этого времени в работе, параллельно с выработкой условного пищевого рефлекса угасался ориентировочный рефлекс на какой-нибудь раздражитель, например, M_{60} , воспринимаемый иным рецептором, чем первый [во избежание явления генерализации (Бурмакин)], после чего вырабатывался положительный рефлекс на раздражитель, сходный с последним. Таким образом, постепенно происходило дифференцирование обоих раздражителей, но в несколько необычном порядке (Николаев)—генерализованный тормозной рефлекс специализировался в результате развития возбуждения под влиянием действия смежного раздражителя.

Экспериментальная часть

Работа проводилась на собаке (самке) по кличке Нева. До постановки нижеописываемых экспериментов собака в работе не была. Впервые в камеру она была введена 21.IX.1936 г., не обнаруживая при этом пассивно-оборонительной реакции. В 1-й же день Нева стала брать пищу из миски, поставленной на полу, а затем и из кормушки, стоя в станке. Условный рефлекс на шум подавляемой кормушки образовался быстро. В станке собака вела себя спокойно, на посторонние случайные раздражители (работа велась в обычной камере, не заглушенной) реагировала лишь легкой ориентировочной реакцией. После нескольких дней работы опыты пришлось прервать вследствие наступившей течки. К систематической работе удалось приступить лишь с 9.XI.1936 г. Вырабатывая условный пищевой рефлекс на свет зажигающейся лампочки, помещенной против морды собаки, мы постоянно в интервалах пускали M_{60} , оставляя его без подкрепления. Вначале M_{60} вызывал ориентировочную реакцию, которая вскоре окончательно угасла. С образованием поло-

жительной двигательной реакции на свет (примерно на 3-й опытный день) мы стали увеличивать период его изолированного действия, доведя к 1.XII.1936 г. отставление с 3—5 до 20 секунд. К этому времени картина рефлекторной деятельности собаки имела вид, представленный в табл. 1.

Таблица 1. Опыт № 21 от 1.XII.1936 г.

№ сочетания	Раздражитель	Время изолированного действия условного раздражителя в секундах	Латентный период в секундах	Условное слюноотделение в делениях шкалы
75	Свет	20	2 1/2	14
76	"	20	2	14
45	M ₃₀	20	2	6
77	Свет	20	4	16
46	M ₃₀	20	6	2
78	Свет	20	—	6
79	"	20	6	10

Отмеченное в протоколе слюноотделение на M₆₀ (в первом случае 6 делений, во втором—2) нельзя рассматривать как положительный условный рефлекс, так как регистрация промежуточного слюноотделения перед дачей M₆₀ за тот же отрезок времени, т. е. 20 секунд, постоянно обнаруживала наличие слюноотделения в том же размере (количестве). На это указывает также и отсутствие на M₆₀ пищевой двигательной реакции. Во время действия M₆₀ собака вела себя так же, как и в интрасигнальных промежутках. Отмечавшаяся в паузах слюноотделение не изменялось в своей интенсивности в течение всего периода изолированного действия M₆₀.

Имея, с одной стороны, вполне отчетливую условную пищевую реакцию (как секреторную, так и двигательную) на свет, с другой—отсутствие какой бы то ни было реакции на M₆₀, мы решили ввести в систему раздражителей M₁₂₀, сделав его сигналом условного пищевого рефлекса.

Для этой цели мы поставили M₁₂₀ на второе место системы (вместо света) и стали систематически подкреплять его. В 1-й же день применения M₁₂₀ мы получили на него значительную слюноотделительную реакцию (табл. 2).

Таблица 2. Опыт № 23 от 3.XII.1936 г.

№ сочетания	Раздражитель	Время изолированного действия условного раздражителя в секундах	Латентный период в секундах	Условное слюноотделение в делениях шкалы
84	Свет	20	4	17
1	M ₁₂₀	20	0	20 ¹
85	Свет	20	3	23
48	M ₆₀	20	—	2
86	Свет	20	—	14

¹ Перед дачей M₁₂₀ обильное слюноотделение—рефлекс „на время“.

Как видно из протокола опыта, даче M_{120} предшествовал условный рефлекс на время, который, надо думать, и определил реакцию на M_{120} . В следующих же опытах, несмотря на подкрепление M_{120} , рефлекс стал уменьшаться, дойдя в опыте от 16.II.1936 г. почти до нуля (4 деления). Затем реакция на M_{120} стала расти и установилась в среднем на 15—17 делениях с колебаниями до 20—25 делений (табл. 3).

Таблица 3. Опыт № 43 от 1.I.1937 г.

№ сочетания	Раздражитель	Время изолированного действия условного раздражителя в секундах	Латентный период в секундах	Условное слюноотделение в делениях шкалы
147	Свет	30	—	25
34	M_{120}	30	7	15
148	Свет	30	3	32
68	M_{60}	30	8	4
149	Свет	30	5	23
35	M_{120}	30	9	13

Рефлекс на M_{60} оставался все время на прежнем уровне, давая 2—4 деления, которые, как указывалось выше, не являлись показателем его положительного пищевого действия.

Проведя еще ряд опытов с данной системой раздражителей, мы решили выработать у нашей собаки дифференцировку обычным путем. Для этого в опыте от 21.I.1937 г. мы исключили из системы оба метронома, введя положительный тон (высокий). Применяв впервые тон на местах положительного и отрицательного метрономов, мы получили проявление отчетливой системности в работе Невы. Тон, примененный на месте положительного M_{120} , дал в первом случае 9 делений и во втором—7, в то время как на месте M_{60} —0 делений. Рефлекс на тон выработался очень быстро (с первых же применений), без стадии угнетения, отмеченной при выработке рефлекса на M_{120} , и уже на 10-м применении достиг 36 делений (большой эффект, чем на свет), продолжая неуклонно расти (табл. 4).

Таблица 4. Опыт № 12 (новая нумерация) от 22.II.1937 г.

№ сочетания	Раздражитель	Время изолированного действия условного раздражителя в секундах	Латентный период в секундах	Условное слюноотделение в делениях шкалы
195	Свет	20	2	26
34	Тон (выс.)	20	2 $\frac{1}{2}$	41
196	Свет	20	3	26
35	Тон (выс.)	20	2 $\frac{1}{2}$	33
197	Свет	20	—	22
36	Тон (выс.)	20	1 $\frac{1}{2}$	35

Вскоре после приведенного опыта работу пришлось прервать ввиду наступившей течки. С 25.II опыты были возобновлены. Введя сразу всю систему (по примеру М. К. Петровой), мы быстро довели отставление с 5 до 20 секунд и, достигнув обычного соотношения величины рефлексов, стали (с 4.IV.1937 г.) вырабатывать дифференцировку обычным способом (табл. 5).

Таблица 5. Опыт № 20 от 4.IV.1937 г.

№ сочетания	Раздражитель	Время основного изолированного действия условного раздражителя в секундах	Латентный период в секундах	Условно-отделение в делениях шкалы	Примечание
221	Свет	20	2	20	При звуке низкого тона—легкая ориентировочная реакция. После прекращения действия раздражителя двигательное беспокойство: оглядывание в сторону раздражителя, затем в сторону кормушки, переступание лапами и т. д.
56	Тон	20	1	31	
222	Свет	20	4	22	
1	Тон (низк.)	20	2	30	
223	Свет	20	2 $\frac{1}{2}$	30	
57	Тон	20	4	18	

В последующих опытах рефлекс на низкий тон увеличился, дойдя до 38 делений, после чего стал медленно снижаться, давая постоянно довольно резкие колебания в сторону увеличения. В течение всего периода выработки дифференцировки и после того как секреторный эффект уменьшился до 3—6 делений, Нева реагировала на применение низкого тона положительной двигательной реакцией, сопровождавшейся воем и попытками лапой повернуть кормушку. Достигнув более или менее постоянного уровня дифференцировки, мы провели несколько опытов, выявивших некоторые особенности процесса торможения Невы в условиях обычной выработки дифференцировочного торможения. Прежде всего мы прибегли к увеличению длительности дифференцировочного раздражителя (табл. 6).

Сильное нарастание возбуждения заставило нас прекратить дальнейшее отставление дифференцировочного раздражителя во избежание «срыва».

Далее мы применили суточное голодание (табл. 7).

Как видно из приведенных протоколов, суточное голодание, мало сказавшись на положительных рефлексах, растормозило дифференцировку. При этом двигательное возбуждение в ответ на действие дифференцировочного раздражителя значительно усилилось.

Наконец, при перемене мест ассоциированной пары раздражителей мы получили следующие данные, представленные в табл. 8.

На этом по техническим причинам (ремонт камеры) пришлось прекратить дальнейшее исследование тормозного процесса у нашей собаки. Но уже на основании проделанных опытов с полной очевидностью можно было констатировать значительную трудность для Невы развития торможения, которое даже после длительного про-

Таблица 6. Опыт № 48 от 15.V.1937 г.

№ сочетания	Раздражитель	Время изолированного действия условного раздражителя в секундах	Латентный период в секундах	Условное слюноотделение в делениях шкалы	Примечание
305	Свет	20	Не зарегистрировано		Облизывает кормушку. Скулит. Двигательное беспокойство нарастает, взвизгивает, пытается повернуть кормушку. Мечется по станку
1:2	Тон (выс.)	20	3	22	
306	Свет	20	2	32	
29	Тон (низк.)	60	7	22	
307	Свет	20	2	16	
113	Тон (выс.)	20	3	25	

Таблица 7. Опыт № 50 от 20.V.1937 г. (до голодания)

№ сочетания	Раздражитель	Время изолированного действия условного раздражителя в секундах	Латентный период в секундах	Условное слюноотделение в делениях шкалы	Примечание
311	Свет	20	2	21	Положительная двигательная реакция — лижет кормушку, скулит
116	Тон (выс.)	20	3	28	
3 2	Свет	20	2	23	
31	Тон (низк.)	20	8	4	
313	Свет	20	3	25	
117	Тон (выс.)	20	3	22	
Опыт № 51 от 21.V.1937 г. (после суточного голодания)					
314	Свет	20	—	18	Облизывает кормушку. Скулит, пытается повернуть кормушку лапой
118	Тон (выс.)	20	1 ¹ / ₂	32	
315	Свет	20	2 ¹ / ₂	18	
32	Тон (низк.)	20	6	8	
316	Свет	20	2	18	
119	Тон (выс.)	20	2 ¹ / ₂	24	

межутка времени ограничивалось лишь областью секрети, в то время как двигательная реакция сохранилась на всем протяжении опытов. Всякое повышение пищевой возбудимости неукоснительно сопровождалось растормаживанием дифференцировки и усилением двигательной реакции.

Таблица 8. Опыт № 54 от 27.V.1937 г.

№ сочетания	Раздражитель	Время изолированного действия условного раздражителя в секундах	Латентный период в секундах	Условное слюноотделение в делениях шкалы	Примечание
323	Свет	20	—	50	Облизывает кормушку, скулит
35	Тон (низк.)	20	4	12	
324	Свет	20	2	24	
124	Тон (выс.)	20	2	33	
325	Свет	20	1 $\frac{1}{2}$	32	
125	Тон (выс.)	20	Не давался—выключен газометр		

Возобновив работу после длительного перерыва, мы вновь вернулись к установлению у Невы первого стереотипа, состоящего из света, положительного и отрицательного метрономов. Так же как и в первом случае, отрицательный M_{60} Нева переносила спокойно, не давая ни секреторной, ни двигательной реакции. Секреторная же реакция на положительный M_{120} попрежнему не достигала высоких цифр, стояла на уровне эффекта на свет и имела тенденцию в отдельных случаях к снижению.

Желая сличить особенности тормозного процесса в случае выработки дифференцировки и выработки ее по нашему способу, мы поставили несколько проб, аналогичных тем, которые были проведены нами ранее (табл. 9—12).

Таблица 9. Опыт № 43 (новая нумерация) от 19.IV.1938 г.
Увеличение длительности действия дифференцировочного раздражителя

№ сочетания	Раздражитель	Время изолированного действия условного раздражителя в секундах	Латентный период в секундах	Условное слюноотделение в делениях шкалы	Примечание
483	Свет	20	3	40	Стоит спокойно. Интервал между прекращением действия M_{60} и началом действия света 1 минута
106	M_{120}	20	3 $\frac{1}{2}$	21	
484	Свет	20	4 $\frac{1}{2}$	20	
122	M_{60}	480	—	30	
485	Свет	20	4	31	
107	M_{120}	20	9	12	

В этом опыте¹ следует отметить следующие обстоятельства. Во-первых, как видно из протокола опыта, Нева очень легко перенесла столь значительное удлинение действия дифференцировочного раздражителя. Во-вторых, за весь период действия M_{60} слюноотделительная реакция почти не изменилась. Приводим запись слюноотделения по минутам: 1-я минута—5 делений, 2-я—6, 3-я—3, 4-я—3, 5-я—4, 6-я—3,

¹ До этого опыта нами был проведен опыт с удлинением дифференцировки до 5 минут.

7-я—3 и, наконец, 8-я—также 3 деления. В-третьих, следующий через 1 минуту за дифференцировкой положительный раздражитель не обнаружил никаких следов последовательного торможения. В-четвертых, M_{120} , примененный в конце системы, дал некоторое снижение эффекта.

Таблица 10. Опыт № 46 от 22.IV.1938 г.
„Сшибка“ возбудительного и тормозного процессов

№ сочетания	Раздражитель	Время изолированного действия условного раздражителя в секундах	Латентный период в секундах	Условное слюноотделение в делениях шкалы	Примечание
492	Свет	20	1	44	Свет был дан непосредственно после M_{60}
112	M_{120}	20	2	38	
493	Свет	20	4	20	
125	M_{60}	20	—	3	
494	Свет	20	3	47	
113	M_{120}	20	2½	18	

Как видно из приведенного протокола опыта, слюноотделительный эффект на свет в результате «сшибки» не только не уменьшился, но, наоборот, несколько возрос против обычной величины. На следующий опытный день никаких изменений в условнорефлекторной деятельности собаки уже не отмечалось.

Таблица 11. Опыт № 48 от 26.IV.1938 г.
Перемена мест ассоциированной пары раздражителей

№ сочетания	Раздражитель	Время изолированного действия условного раздражителя в секундах	Латентный период в секундах	Условное слюноотделение в делениях шкалы	Примечание
498	Свет	20	2½	37	
116	M_{60}	20	—	4	
499	Свет	20	3	33	
127	M_{120}	20	7	21	
500	Свет	20	4	27	
117	M_{120}	20	4	27	

Изменение положения M_{60} не сказалось на величине слюноотделительного эффекта (обычные колебания от 2 до 5). Общее поведение собаки также осталось без изменения: Нева стояла спокойно в станке, не обнаруживая ни лицевой, ни сколько-нибудь заметной ориентировочной реакции.

Проведенный 28.IV.1938 г. опыт с повышением пищевой возбудимости (опыт ставился 5 часами позднее обычного) также не обнаружил изменения в поведении собаки на применение отрицательного M_{60} (табл. 12).

Таблица 12. Опыт № 50 от 28.VI.1938 г.

№ сочетания	Раздражитель	Время изолированного действия условного раздражителя в секундах	Латентный период в секундах	Условное слюноотделение в делениях шкалы	Примечание
504	Свет	20	—	52	Стоит спокойно в станке. В момент действия раздражителя повернулась в его сторону, с чем совпало выделение 5 делений слюны
120	M ₁₂₀	20	3 ¹ / ₂	40	
505	Свет	20	1 ¹ / ₂	50	
129	M ₆₀	20	7	5	
506	Свет	20	2	28	
121	M ₁₂₀	20	—	49	

Сличая результаты аналогичных проб, проведенных нами в случае обычной выработки дифференцировки и дифференцировки, выработанной по нашему способу, мы вынуждены констатировать значительные отличия. Во всех пробах, связанных с усилением пищевого возбуждения, обычная дифференцировка растормаживалась, а двигательная положительная реакция интенсифицировалась. Напряжение же тормозного процесса в этой же серии проб вызывало состояние, близкое к срыву (двигательное беспокойство, появление секреторного эффекта), в то время как пробы второй серии этих явлений не обнаруживали. Правда, по чисто формальным основаниям (разная степень задолбленности дифференцировки) эти различия можно было бы свести к различной степени тренировки тормозного процесса в обоих случаях, но это вряд ли соответствовало бы истинному механизму явления. Дело в том, что уже в самом процессе выработки дифференцировки отмечалась коренная разница в поведении собаки. При выработке дифференцировки обычным способом (как на это неоднократно указывалось нами) собака вела себя беспокойно (выла, металась по станку и т. д.), как бы обнаруживая значительное затруднение в решении данной задачи. Кроме этого, выработанная по первому способу дифференцировка всегда имела склонность к растормаживанию, чего не отмечалось при выработке дифференцировки по нашему способу.

Далее, необходимо обратить внимание и на те характерные особенности, которыми отличались положительные рефлекс, выработанные на раздражители, близкие дифференцировочным¹. В то время как «положительный тон» быстро поднялся до значительных цифр, держался постоянно на высоком уровне (постоянно выше света) и имел тенденцию к увеличению эффекта, «положительный метроном» в своем эффекте уступал свету, находился на низком уровне и всегда имел тенденцию в отдельных случаях к падению. Создавалось впечатление, что тоновая дифференцировка проходила постоянно «под знаком» возбуждения, в то время как положительный метроном проходил «под знаком» торможения. Это впечатление еще больше уси-

¹ О большей трудности выработки различия тонов, чем метрономов, не было основания думать, ибо тоновая дифференцировка была крайне грубой.

ливалось при рассмотрении результатов, полученных нами при «переделке» метрономов. Стоило начать подкреплять M_{60} , как рефлекс на M_{120} (несмотря на неподкрепление) стал быстро увеличиваться. Уже на 5-м опыте вместо обычных 20—30 делений он дал 50 делений, а на 9-м—58. К сожалению, по техническим причинам нам пришлось прервать опыты, не доведя переделку до конца. Эффект бывшего тормозного раздражителя в это время достиг 31 деления.

З а к л ю ч е н и е

Не предпрешая окончательно вопроса о физиологическом механизме описанных явлений (за недостатком материала), мы, однако, считаем возможным высказать следующее предположение. Если при обычном способе выработки дифференцировки в основании ее лежит тормозной процесс (Павлов), то в нашем случае дифференцирование покоится на постепенном развитии процесса возбуждения. В первом случае происходит «постепенное заглушение сначала широко возбужденного мозгового конца анализатора», во втором—постепенное освобождение от охватившего его процесса торможения. Это накладывает известный отпечаток на характер действия тормозного агента в первом случае и возбудительного агента—во втором. Дифференцировочное торможение как бы «отмеривается по размеру того раздражительного процесса, с которым имеет дело при выработке» (Павлов), а потому в различных случаях повышения возбудимости дифференцировочный раздражитель вызывает положительный эффект. «Дифференцировочное возбуждение», видимо, также приводится в какое-то соотношение с изначально существующим процессом торможения, которое определяет те внезапные уменьшения эффекта положительного «дифференцировочного раздражителя», которые мы часто наблюдали. Настоящая работа, давая возможность сделать вывод о большей легкости выработки дифференцировки новым способом, однако не разрешает тех вопросов, которые неизбежно встают в результате данного способа экспериментирования. Большая часть их, относящаяся к проблеме взаимодействия положительного и тормозного процессов, имеет общепринципиальное значение. Их разрешение представляет большие трудности и является делом будущего. Пока же в дополнение к вышензложенному можно сказать, что и в нашем небольшом материале мы имеем несомненное подтверждение взгляда, указывающего на постоянную связь обоих процессов, лучше всего выражающуюся формулировкой: «Нет возбуждения без торможения и наоборот» (Орбели).

ЛИТЕРАТУРА

Беляков, Дисс., 1911.—Бурмакин, Дисс., 1909.—Горн, Дисс., 1912; Тр. Общества русск. врачей, январь—май 1912.—Губергриц, Дисс., 1907.—Зеленый, Дисс., 1917.—Николаев, Дисс., 1910.—Орбели, Дисс., 1908.—Павлов, Лекции о работе больших полушарий головного мозга.—Павлов, Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животного, изд. 6-е, 1938.—Снегирев, Материалы к учению Павлова об условных рефлексах. Специальная условного звукового рефлекса у собаки. Клиническ. монографии «Практической медицины», 1911.—Шенгер-Крестовникова, Изв. инст. им. Лесгафта, III, 1921.—Шишло, Дисс., 1927.—Эльясзон, Дисс., 1908.

UNE NOUVELLE MÉTHODE POUR L'ÉLABORATION DE DIFFÉRENCIATION. I

E. G. Vatzuro

Station biologique I. P. Pavlov (Dir.: L. A. Orbelli, de l'Académie).

УСЛОВНЫЕ РЕФЛЕКСЫ НА ОБОНЯТЕЛЬНЫЕ РАЗДРАЖЕНИЯ У ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ

Ц. П. Неманова

Из лаборатории высшей нервной деятельности (зав. Н. Л. Фигурин) кафедры физиологии (зав.—проф. А. Г. Гинецинский) Ленинградского педиатрического медицинского института

Поступила в редакцию 22.IV.1939 г.

В настоящее время имеется значительный фактический материал по вопросу о возрастной границе появления условных рефлексов у детей в первые месяцы их жизни. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что условные рефлексы на слуховые, зрительные, вестибулярные и тактильные раздражения впервые можно выработать в конце 1-го или в начале 2-го месяца жизни ребенка (1—4), вопрос же о том, появляются ли условные рефлексы в онтогенезе человека одновременно со всех органов чувств или в какой-либо последовательности, равно как и время появления различных видов тормозных рефлексов, остается еще не решенным.

В настоящей работе мы излагаем результаты наших опытов с выработкой условных рефлексов на обонятельные раздражения.

М е т о д и к а

Настоящая работа проведена на безусловном оборонительном рефлексе, возникающем при дуновении в лицо и выражающемся в мигании или закрывании глаз. Одновременно наблюдаются при этом общие беспокойные движения, в частности, вращение головы или откидывание головы назад, или отворачивание ее в сторону.

Мигание и закрывание глаз как постоянный компонент безусловного рефлекса служило также показателем условного рефлекса.

В качестве условных раздражителей мы взяли разные запахи: 1) одеколона («ландыш»), 2) горьких миндалей, 3) камфоры, 4) скипидара. Таким образом, наряду с воздействием на обонятельные рецепторы, мы использовали и раздражители, возбуждающие окончания n. trigemini. Все эти раздражители являются в отношении мигания и закрывания глаз индифферентными и сами по себе не вызывают у детей ни мигания, ни беспокойства. Если безусловная реакция на запах у ребенка возникает, то она выражается во временной общей задержке движений, часто в сопровождении обонятельных движений.

Установка для проведения опытов у нас была следующая. Ребенок с завернутыми руками укладывается в кроватку, находящуюся в кабине, освещенной рассеянным светом. Над глазами ребенка на расстоянии 8—10 см от лица укрепляется стеклянный тройник, через который производится дуновение в лицо путем ритмичного сжатия (1 раз в 1 секунду) резинового баллона, находящегося на другом конце соединительного шланга. На лицо ребенка надеваются и укрепляются тесемками большие очки, сшитые из мягкой фланели с широкими прорезями для глаз. К нижнему краю очков пришиты белые, плотно накрахмаленные козырьки высотой в 4—5 см для того, чтобы ребенок не видел, когда к его носу подносят пахнущую ватку.

Опыт проводился следующим образом. К носу ребенка подносились на палочке ватка, смоченная указанными жидкостями; 4—5 секунд длилось изолированное действие запаха, затем 10—12 секунд продолжалось совместное действие условного и безусловного раздражителей, т. е. запаха и дуновения. Интервалы между сочетаниями у нас были 2—3 минуты, так как остающийся от запаха след ослабляет при более частом поднесении действие следующего раздражителя и ребенок перестает вникать. Количество сочетаний в течение опыта была 5—6, так как более 15—20 минут в первые недели жизни ребенок на опыте обычно не может спокойно бодрствовать, да и к концу опыта ребенок, видимо, адаптируется к запаху.

Опыты ставились ежедневно, кроме нерабочих дней. Объектами исследований были 8 здоровых, нормальных детей из стационара института в возрасте (к началу экспериментирования): 12, 16, 20 дней, 21 день, 1 месяц, 2 мес. 7 дн., 2 мес. 17 дн., 3 мес. 8 дн.

Экспериментальная часть

Для установления самой возможности выработки условного рефлекса у грудных детей на обонятельные раздражения работа была начата на 3 старших детях.

Условным раздражителем для них был избран запах одеколona («ландыш»). Безусловной реакцией на этот запах было внюхивание при общей задержке движений.

У Аркадия М., взятого на опыт в возрасте 3 мес. 7 дн., уже на 2-й день после 9-го сочетания получен был условный рефлекс, выразившийся в отдельных миганиях и некотором беспокойстве, а в опыте № 4 (3 мес. 10 дн.) после 25 сочетаний условный рефлекс получался уже в очень яркой форме в виде резких множественных миганий, прищуривания и сильного беспокойного вращения головой; с этого же времени условный рефлекс у него становится относительно прочным.

У другого ребенка, Иры Ф., взятой на опыт в возрасте 2 мес. 17 дн., также очень быстро, на 3-м опыте, был выработан условный рефлекс на запах одеколona, на что понадобилось 23 сочетания; рефлекс был выражен в виде многократных миганий и общей двигательной реакции с беспокойством. Но устойчивости этот рефлекс у нее не приобрел: в некоторых опытах его можно было обнаружить по 2—3 раза; в некоторых же опытах рефлекс совсем не проявлялся.

С третьим ребенком, Верой И., начали работать в возрасте 2 мес. 7 дн., первые признаки условного рефлекса на запах одеколona в виде одиночных миганий получились также уже на 2-м опыте (2 мес. 8 дн.), на 16-м сочетании, но в яркой форме, в виде множественных миганий, и относительно прочным условный рефлекс сделался только на 9-м опыте (2 мес. 18 дн.), после 55 сочетаний.

У Аркадия М. и Веры И. мы пробовали выработать дифференцировку одного запаха одеколona («ландыш») от другого («фиалка»). Вначале на дифференцировочный раздражитель дети реагировали так же, как и на условный, а дальнейшие пробы дифференцировок приводили к ослаблению и полному разрушению условного рефлекса.

Таким образом, опыты на этих 3 детях дали возможность установить, что: а) у грудного ребенка можно выработать условные рефлексы на обонятельные раздражения, сочетая их с дуновением, и б) у 3—4-месячных детей условные рефлексы на обонятельные раздражения вырабатываются в течение 2—3 опытов и довольно быстро приобретают большую силу, но остаются непрочными и непостоянными. Попытка выработать тонкую дифференцировку запахов—одного запаха одеколona от другого—не удалась.

Убедившись в том, что у грудных детей возможно выработать условный рефлекс на обонятельное раздражение, мы приступили на другой детской группе к опытам по выяснению возрастной границы появления условного рефлекса на обонятельные раздражения. Эксперимент был произведен на 5 детях в возрасте (к началу опытов) от 12 дней до 1 месяца. Условными раздражителями были: у Володи К. запах одеколona («ландыш»), у Марии Ш. и Ляли Ф. запах горьких миндалей, у Наташи С. запах камфоры, у Лоры К. запах скипидара. Дифференцировочными раздражителями были: у Володи К. скипидар, у Ляли Ф. сначала запах камфоры, а потом и другие запахи, у На-

таши С. запах одеколона, у Лоры К. запах горьких миндалей. Условный мигательный рефлекс в своем развитии, как установлено в прежних наших работах (5), проходит несколько стадий, сначала появляются одиночные мигания, затем многократные, но еще раздробленные, разделенные друг от друга паузами, и, наконец, множественные, быстро и ритмично следующие друг за другом мигания, часто переходящие в прищуривание (табл. 1).

Таблица 1

Имена детей	Возраст в начале опытов		Условный рефлекс в виде множественных миганий				Возраст в начале работы с дифференцировкой		Дифференцировка			
	мес.	дни	колич. опытов	колич. сочетаний	возраст		мес.	дни	колич. опытов	колич. раздражений	возраст	
					мес.	дни					мес.	дни
Володя К.		20	17	118	1	9	1	14	6	12	1	25
Наташа С.		21	17	113	1	8	1	24	10	27	2	6
Лора К.		12	27	250	1	16	1	19	7	12	2	—
Мария Ш.		16	30	282	1	21	3	19	„С места“			
Ляля Ф.	1	—	20	156	1	23	2	7	7	12	3	—

Володя К. был взят для опытов в возрасте 20 дней. Ребенок был исключительно спокойный. Безусловный рефлекс на дунове ие был у него с самого начала очень хорошо выражен. Условным раздражителем был запах одеколона («ландыш»).

До 8-го опыта (27 дней) часто отмечались возникающие на запах одеколона задержка движений и внюхивание, а с этого времени на запах появляются одиночные мигания, на следующем же опыте (№ 9—28 дней) условный рефлекс стал проявляться уже в более яркой форме, в виде многократных миганий, а в опыте № 17 (1 мес. 9 дней) после 118 сочетаний условный рефлекс обнаружился в виде множественных миганий с зажмуриванием, беспокойным вращением головы и сделался значительно прочнее.

С 21-го опыта (1 мес. 14 дней) мы начали вырабатывать у него дифференцировку на запах скипидара. Довольно долго реакция на запах скипидара почти не отличалась от реакции на запах одеколона (подкрепляемый).

С опыта № 30 (1 мес. 25 дней), наряду с ярко выраженным условным рефлексом на запах одеколона,—реакция на запах скипидара появляется редко и только в виде одиночных мигательных движений, а иногда совсем отсутствует, но добиться прочности дифференцировки нам не удалось: то она наблюдалась в течение всего опыта, то 1—2 раза в опыте, а иногда и совсем отсутствовала.

Попытка выработать у него более тонкие дифференцировки на другой запах одеколона и даже на запах миндаля нам не удалась: ребенок вскоре заболел, и опыты с ним пришлось прекратить.

У Марии Ш. и Ляли Ф. в качестве условного раздражителя был применен запах горьких миндалей. Безусловный рефлекс на дуновение был у них хорошо выражен.

С Марией Ш. начали работать в возрасте 16 дней, а с Лялей Ф. в месячном возрасте. Условный рефлекс в виде одиночных миганий

появился у Марии в 1 мес. 9 дн., у Ляли—в 1 мес. 17 дн., а фазы множественных миганий он достиг в одинаковом возрасте—у Марии в 1 мес. 21 день, а у Ляли в 1 мес. 23 дня; у Марии было сделано 282 сочетания, а у Ляли 156. Так как условный рефлекс у них был долгое время неустойчивым, то начать выработку дифференцировки мы смогли у Ляли только в 2 мес. 7 дн., а у Марии еще позже—в 3 месяца. У Марии дифференцировочным раздражителем явился запах скипидара, а у Ляли сначала запах камфоры, а потом и другие запахи.

Дифференцировки у Ляли вырабатывались следующим образом: дифференцирование камфоры от миндаля было обнаружено вначале «с места», но затем эта стадия сменилась отсутствием дифференцировки, и только в 3-месячном возрасте мы снова выработали дифференцировку, хотя она и оставалась непрочной. В 3 мес. 6 дн. мы ввели еще одну дифференцировку—одеколон («ландыш»), и тоже получили дифференцировку «с места», которая так и сохранялась все время. В этом опыте мы пробовали обе дифференцировки—и на камфору, и

Таблица 2. Опыт № 60. Ляля Ф., 3 мес. 12 дн. Условный раздражитель— запах миндаля

№ сочетания	Название раздражителей	Время действия условного раздражителя в секундах	Интервал		Реакция на раздражитель и поведение в перерыве	Время действия безусловного раздражителя в секундах	Реакция на безусловное раздражение
			мин.	сек.			
403	Миндаль . . .	4			Сильный условный рефлекс. Резко, множественно мигает и беспокойно вертит головкой	12	На дуновение сильно мигает, вертит головкой и кряхтит
12	Одеколон (диф.)	8		2	Спокойна Не мигает, спокойно нюхает	—	—
3	Скипидар (диф.)	7		2 30	Спокойна Не мигает, спокойна	—	—
33	Камфора (диф.)	8		1 40	Не мигает, спокойна	—	—
404	Миндаль . . .	4		1 25	Спокойна Очень сильный условный рефлекс. Резко, множественно мигает, вертит головкой, кряхтит	10	На дуновение сильно мигает и вертит головкой
405	Миндаль . . .	4		1 30	Спокойна Очень сильный условный рефлекс. Резко мигает, сильно вертит головкой и кряхтит	12	На дуновение сильно мигает и вертит головкой

на одеколон. Результаты были вполне отчетливы—на дифференцировочные раздражители мигание отсутствует, а на условный раздражитель (миндаль) возникают резкое множественное мигание и беспокойство. Мы поставили несколько опытов, пробуя обе дифференцировки, и получали их почти все время. В 3 мес. 12 дней мы ввели третью дифференцировку (скипидар)—также получили ее «с места», и в этом же опыте мы уже испробовали все три дифференцировки. Результат был совершенно четкий—на запах ми даля ребенок мигает и беспокоится, а на дифференцировочные раздражители не мигает (табл. 2).

В 3 мес. 14 дн., испробовав в начале опыта имеющиеся у ребенка три дифференцировки—мы ввели еще три новых (ванилин, валериана и бергамотовое масло) и на все эти запахи также получили дифференцировку «с места».

Можно считать, таким образом, что у Ляли в 3¹/₂-месячном возрасте мы установили наличие шести дифференцировок. Ребенок отличал запахи камфоры, одеколону, скипидара, ванилина, валерианы и бергамотового масла от запаха горьких миндалей (условный раздражитель).

Надо заметить (и это относится ко всем другим детям), что условный рефлекс к концу каждого опыта, где пробовались дифференцировки, ослабевал, а после введения такого большого количества дифференцировок мы наблюдали даже у Ляли сильное падение условного рефлекса в смысле постоянства и степени выраженности.

У Марии Ш. мы, так же как и у Ляли, получили дифференцировку скипидара от миндаля «с места», и она так и держалась до конца опытов с ней, т. е. до 3 мес. 20 дн. Пробовать у нее другие дифференцировки, как это мы сделали у Ляли, мы не могли, так как введение даже этой одной дифференцировки очень сильно повлияло на условный рефлекс: он сделался и менее ярким, и весьма непостоянным.

У двух последних объектов вырабатывались условные рефлексы—у Лоры К. на скипидар и у Наташи С. на камфору. Условные рефлексы, как это видно из таблицы, выработались у них сравнительно рано (1 мес. 8 дней и 1 мес. 16 дней). После введения дифференцировочных раздражителей (у Лоры—запах миндаля, а у Наташи—запах одеколону), как и у большинства детей, вначале была обнаружена дифференцировка «с места», затем некоторое время дифференцировка отсутствовала, и, наконец, у Лоры к 2 месяцам, а у Наташи к 2 месяцам 6 дн. мы выработали более или менее постоянную дифференцировку. Условные рефлексы и дифференцировки у них, так же как и у других детей, вообще отличались большей непрочностью. У Наташи условный рефлекс был все же прочнее, чем у Лоры. Поэтому после того как была получена у нее дифференцировка на одеколон, мы ввели в качестве нового дифференцировочного раздражителя запах скипидара. Эта дифференцировка, несомненно, является достаточно трудной. Как и следовало ожидать, вначале реакция на запах скипидара (неподкрепляемый) ничем не отличалась от реакции на запах камфоры (подкрепляемый), а затем введение такой трудной дифференцировки разрушительным образом повлияло на условный рефлекс. Каждый раз после опыта с применением дифференцировки нам приходилось в течение нескольких опытов восстанавливать условный рефлекс. Видимо, отдифференцировать эти два запаха ребенок не мог.

Выводы

1. Условные рефлексы на обонятельные раздражения, если опыты с ними начаты с первых недель жизни, могут появиться у ребенка в первой половине 2-го месяца жизни. Чем ближе к этой возрастной границе, тем быстрее вырабатывается условный рефлекс, а на 3-м месяце для этого достаточно 2—3 опытов.

2. Дифференцировки обонятельных раздражений могут быть выработаны у ребенка в возрасте около 2 месяцев, но чаще на 3-м, а иногда и на 4-м месяце.

3. При применении в качестве условных раздражителей запахов одеколона, горького миндаля, камфоры и скипидара удается выработать дифференцирование одеколона от скипидара; миндаля от одеколона, скипидара, ванилина, валерианы и бергамотового масла; скипидара от миндаля; камфоры от одеколона.

Выработать у детей более тонкие дифференцировки обонятельных раздражений—одного одеколона от другого, камфоры от скипидара—нам не удалось.

4. Условные рефлексы на вещества, которые являются раздражителями не только для обонятельного рецептора, но и для п. trigemini, как, например, скипидар, повидимому, не отличаются от реакций на запахи, воспринимаемые одним обонятельным рецептором.

Следует отметить несколько более позднее появление условного рефлекса на запах горького миндаля.

5. Условные рефлексы и дифференцировки на обонятельные раздражения отличаются своим непостоянством.

6. В опытах с обонятельными раздражителями введение дифференцировочных раздражителей почти всегда приводило к ослаблению, а иногда и к исчезновению рефлекса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Денисова и Фигурин, Сб. «Вопросы генетики рефлекс. и пед. младенчества», Медиздат, 1929.—2. Денисова и Фигурин, Сов. педиатрия, № 6, 1935.—3. Касаткин, Сов. педиатрия, 8, 1935.—4. Неманова, Вопр. педиатрии, VII, в. 4, 1935.—5. Неманова, О порядке появления условных рефлексов с разных органов чувств у ребенка первых месяцев (рукопись).

BEDINGTE REFLEXE AUF GERUCHSREIZE BEI SÄUGLINGEN

Z. P. Nemanowa

Aus d. Laboratorium f. höhere Nerventätigkeit (Lehrst.: N. L. Figurin) am Lehrstuhl f. Physiologie (Vorst.: Prof. A. G. Ginezinsky) des Leningrader Instituts f. Kinderheilkunde

1. Beginnt man von den ersten Lebenswochen an mit den Versuchen, so können bedingte Reflexe auf Geruchsreize beim Kind um die erste Hälfte des zweiten Lebensmonats auftreten. Je näher an diese Altersstufe, desto rascher bildet sich der bedingte Reflex aus, und im 3. Monat genügen hierzu 2—3 Versuche.

2. Differenzierungen olfaktorischer Reize lassen sich beim Kind im Alter von etwa 2 Monaten ausarbeiten, häufiger im 3. mitunter erst im 4. Monat.

3. Werden als bedingte Reize die Gerüche von kölnischem Wasser, bittern Mandeln, Kampher und Terpentin verwendet, so gelingt es, Dif-

ferenzierungen zu erzielen zwischen kölnischem Wasser und Terpentin; Mandeln und kölnischem Wasser, Terpentin, Vanillin, Baldrian, Bergamottöl; Terpentin und Mandeln; Kampher und kölnischem Wasser.

Es ist uns nicht gelungen, bei Säuglingen feinere Differenzierungen auszuarbeiten, z. B. zwischen verschiedenen Sorten von kölnischem Wasser, oder Kampher und Terpentin.

4. Bedingte Reflexe auf Substanzen, die nicht nur die olfaktorischen Rezeptoren reizen, sondern auch den *N. trigeminus*, z. B. Terpentin, weisen keinen Unterschied gegenüber Reflexen auf Gerüche auf, die nur von den Geruchsrezepturen wahrgenommen werden. Beachtenswert ist die etwas verzögerte Ausbildung des bedingten Reflexes auf Bittermandelgeruch.

5. Kennzeichnend für die bedingten Reflexe und Differenzierungen auf Geruchsreize ist ihre Unbeständigkeit.

6. In Versuchen mit Geruchsreizen führte die Einschaltung von Differenzierungsreizen fast immer zu Schwächung, manchmal auch zum Verschwinden des Reflexes.



СОДЕРЖАНИЕ

В. Молотов, Сталин, как продолжатель дела Ленина	I
В. М. Боровская, Происхождение гистамина в животном организме	643
И. Беритов, О действии ацетилхолина на скелетную мышцу лягушки	667
О. Немцова, О пределе дифференцирования звуков разной интенсивности	688
С. Д. Каминский и Ф. П. Майоров, О динамическом стереотипе у обезьян	701
Л. А. Бам, О влиянии хлористого кальция на высшую нервную деятельность собак слабого типа нервной системы	711
Э. Г. Вацуро, Новый способ выработки дифференцировки. Сообщение I	724
Ц. П. Неманова, Условные рефлексы на обонятельные раздражения у грудных детей	734
Указатель к XXIV и XXV томам «Физиологического журнала СССР»	741
I. Авторский указатель	742
II. Предметный указатель	749

АДРЕС РЕДАКЦИИ: Москва, Всецвятское, Балтийский поселок, 13, ВИЭМ, проф. С. Я. Капланскому.

По вопросам подписки и доставки журнала обращаться по адресу: Москва, Маросейка, 7, Главная контора подписных и периодических изданий КОГИЗа

Цена 5 руб.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА СССР
им. И. М. СЕЧЕНОВА

Редакция просит авторов в отношении посылаемых в редакцию экспериментальных работ строго придерживаться следующих правил:

1. Рукописи должны быть четко отпечатаны на машинке на одной стороне листа. Размер рукописи не должен превышать $\frac{1}{2}$ листа (20 000 печ. знаков). Рукописи большего размера могут присылаться только после предварительного согласования с редакцией.

2. Если в статье имеются рисунки, диаграммы, фотографии и т. п., то должна быть приложена опись рисунков, а подписи к ним должны быть отпечатаны на отдельном листе в 2 экземплярах.

Ввиду того что большое количество рисунков крайне задерживает печатание журнала, редакция просит по возможности ограничивать их число и, как правило, не давать больше 4—5 рисунков на статью.

3. К каждой рукописи должно быть приложено резюме (не более 3 000 знаков) для перевода на один из иностранных языков (или готовый реферат на иностранном языке).

4. На рукописи должна быть указана лаборатория, где данная работа выполнялась, а также надпись руководителя учреждения или лаборатории о его согласии на печатание статьи.

5. В журнале печатаются только статьи, еще нигде не опубликованные. Печатаемые в журнале статьи не могут быть одновременно помещаемы в другие 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, Всехвятское, 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, дощ. С. М. Дионесову.

Редакция

745