

Н-1 63

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

И М Е Н И И · М · С Е Ч Е Н О В А

THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY
OF THE USSR



7-8

ТОМ XXIX, ВЫП. 1-2

НАРКОМЗДРАВ СССР · МЕДГИЗ
МОСКВА · 1940

17-1

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

7—8

ТОМ XXIX, ВЫП. 1—2



инв. 1057

НАРОДНЫЙ КОМИССАРИАТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МОСКВА — 1940

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЦЕПТОРОВ НЕКОТОРЫХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

СООБЩЕНИЕ I. РЕФЛЕКТОРНЫЕ РЕАКЦИИ В ОТВЕТ НА РАЗДРАЖЕНИЕ РЕЦЕПТОРОВ СЕЛЕЗЕНКИ И СОСУДОВ КИШЕЧНОЙ ПЕТЛИ¹

В. Н. Черниговский

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

Поступила в редакцию 13.VII.1939 г.

В течение ряда лет проблема чувствительности внутренних органов составляет предмет исследования проф. К. М. Быкова и его сотрудников. Исторически развитие исследования сложилось так, что сначала было установлено влияние коры больших полушарий на работу внутренних органов (А. В. Риккль, Р. П. Ольянская, А. А. Рогов, В. Л. Балакшина, А. Д. Слоним, М. Я. Михельсон, В. Е. Делов, В. Н. Черниговский, И. А. Булыгин, К. А. Прокопенко, Г. В. Царева и др.).

Затем было показано, что, применяя безусловное раздражение ряда внутренних органов, можно на этой основе создать условные рефлексы; более того: было выяснено, что раздражение рецепторов внутренних органов ведет к значительным изменениям высшей нервной деятельности животного (Айрапетянц и Балакшина, Гальперин и Прибыткова, Гальперин, И. Курцин, Конради и Бебешина).

Этими работами были приведены объективные доказательства в пользу существования во внутренних органах специализированных нервных окончаний, способных раздражаться различными химическими и физическими агентами и способных стать источником условного рефлекса.

Здесь небезынтересно отметить, что предположение о существовании рецепторов во внутренних органах с обычной четкостью и полнотой было высказано уже в 1894 г. Иваном Петровичем Павловым. Им было подчеркнуто особенное значение подведения различных химических веществ к клеткам с помощью кровеносных сосудов.

В настоящем сообщении нами сделана попытка исследовать в этом направлении сосуды кишечной петли и селезенку — орган, достаточно хорошо изученный со стороны его роли в кровообращении (С. П. Боткин, Дроздова и Бочечкаров, Wacrocft, Горяев, Тарханов, Эрикссон, Парин, Парин и Черниговский, Черниговский и Кельман, Полосухин, Дмитриев, Микрюков и др.).

Мы полагали, что роль, выполняемая селезенкой в организме, может дать известные основания к предположению о существовании в ней рецепторов, чувствительных к изменениям давления.

Насколько нам известно, в литературе имеется единственное указание Roy по этому поводу. Roy наблюдал при хорошо выраженном селезеночном ритме на высоте сокращения селезенки замедление биений сердца. Он расценил это как рефлекторное влияние селезенки на центры п. vagi. Но и это единственное наблюдение не было подтверждено Н. К. Горяевым.

¹ Доложено на V совещании по физиологическим проблемам 10.V.1939 г. в Москве.

Вот немногие сведения, касающиеся селезенки. В отношении кишечника мы имеем только работу Gammon и Bronk, а также исследования С. Heymans, Bouckaert et Wierzuchowsky, в основном подтвердившие данные Gammon и Bronk.

МЕТОДИКА

Все опыты были поставлены на кошках. Меньшая часть опытов была проведена на децеребрированных животных¹, большая часть — на животных под уретановым наркозом (20—30% раствор). Последний поддерживался в такой степени, чтобы у животного сохранялся мигательный рефлекс.

Изменений в кровенаполнении селезенки мы достигали различными путями. В тех опытах, где селезенка находилась *in situ*, сохраняя с организмом и нервную, и сосудистую связь, мы достигали изменений в кровенаполнении ее, накладывая временно на *v. lienalis* зажим. Отток крови в этом случае мог совершаться только по мелким венам, идущим в составе брыжейки селезенки к желудку, а также по *v. gastricae breves*. Приток же крови сохранялся неизменным.

В другой серии опытов мы устанавливали через селезенку перфузию жидкости, и, следовательно, селезенка сохраняла с организмом только нервную связь. Все сосуды ее, за исключением *art. и v. lienalis*, перевязывались и перерезались между двумя лигатурами. В *art. lienalis* вводилась канюля, соединенная с напорным сосудом (давление от 60 до 120 mm Hg), заключавшим в себе жидкость Тироде, насыщенную кислородом. pH жидкости Тироде колебался от 6,8 до 7,3 в различных опытах; иногда к жидкости прибавлялась кровь. В *v. lienalis* вводилась другая канюля. Число капель жидкости, вытекающих из нее, обычно регистрировалось на кимографе. В этих опытах мы достигали изменений «кровенаполнения»² селезенки несколькими способами: а) путем изменения уровня сосуда с питающей жидкостью, б) путем добавочного введения под различным давлением в приводящий сосуд раствора Тироде в количестве 2—5 см³, в) путем ограничения оттока наложением на трубку, соединенную с веной, зажима и д) путем ограничения притока жидкости.

Кроме регистрации числа капель, вытекающих из вены селезенки, мы регистрировали также кровяное давление в *art. carotis comm.*, нерегулярно кровяное давление в *art. mesent. cranialis*, дыхание, изменение объема селезенки с помощью онкографа, время в интервалах по 5 секунд и отмечали раздражение или воздействие. В ряде опытов мы регистрировали также автоматически изменения столба жидкости в перфузионном сосуде. Это достигалось включением по ходу приводящей жидкости трубки ртутного манометра, отмечавшего на ленте кимографа все изменения в давлении. Опыт продолжался, не считая времени подготовительных операций, 2—3 часа. Во избежание охлаждения животные обогревались грелкой.

Для исследования рецепторов сосудов кишечника мы пользовались обычно отрезком подвздошной кишки. Она отрезалась на расстоянии 3—4 см от места впадения в толстую кишку. Этот отрезок в последующем обрабатывался так, что перевязывались и перерезались все ткани, кроме одной артерии, вены и нервного пучка. В последующем в артерию вставлялась канюля, соединенная с напорным сосудом, а в вену — вторая канюля для оттока жидкости. Изменения давления достигались путем опускания и поднимания напорного сосуда, закрытия притока.

ОПЫТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наши опыты позволили нам отметить ряд изменений в общем артериальном кровяном давлении при изменении кровенаполнения селезенки. На рис. 1 и 2 представлены две записи из различных опытов, полученные различными методами.

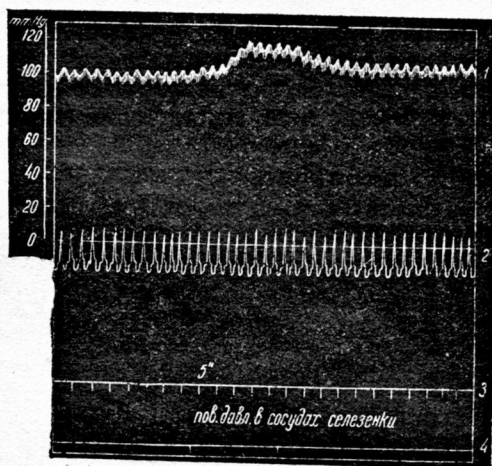
В опыте, представленном на рис. 1, увеличение кровенаполнения селезенки было достигнуто введением в приводящий сосуд под давлением 3,0 см³ раствора Тироде, следствием чего было повышение давления в сонной артерии и некоторое увеличение объема селезенки. Во втором случае, в опыте, представленном на рис. 2, была увеличена

¹ Результаты опытов на децеребрированных животных, как и результаты исследования рефлекторных путей, будут представлены нами в особом сообщении.

² Говоря о «кровенаполнении» перфузируемой селезенки, мы, конечно, имеем в виду не кровенаполнение собственно, а накопление в селезенке жидкости Тироде. Во всех случаях, когда речь будет идти о накоплении жидкости Тироде, а не крови, слово «кровенаполнение» будет взято в кавычки.

высота столба питающей жидкости. Это повело к некоторому набуханию селезенки и повышению кровяного давления в сонной артерии.

Рис. 1. Опыт 9.I.1939 г. Кошка. Наркоз уретан. Повышение кровяного давления в сонной артерии при увеличении «кровенаполнения» селезенки. Сверху вниз: кровяное давление в сонной артерии, дыхание. Время 5 секунд, отметка раздражения



Как видно, изменения дыхания при этом отсутствовали¹. Дальнейшие опыты показали, что введение в селезенку под давлением в 10—15 mm Hg 1,0—1,5 см³ раствора Тироде не вызывает рефлекторной

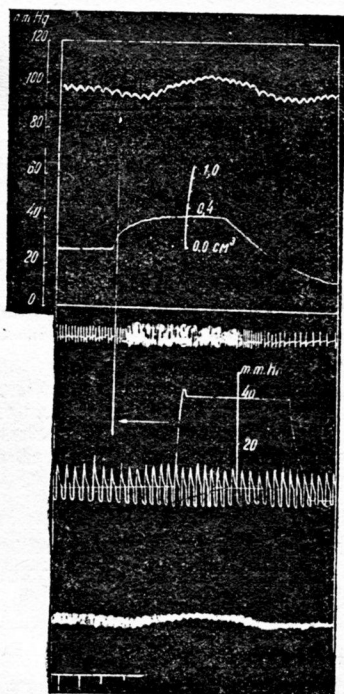


Рис. 2. Опыт 9.XII.1938 г. Кошка. Наркоз уретан. Повышение кровяного давления в сонной артерии при увеличении давления перфузионной жидкости. Сверху вниз: кровяное давление в сонной артерии, запись числа капель, вытекающих из вены, дыхание, указатель степени повышения давления в перфузирующей системе, кровяное давление в art. mesenter. cranialis. Время 5 секунд

реакции. Мы наблюдали это в большинстве своих опытов. Это заставляет думать, что такое изменение «кровенаполнения» является слишком слабым раздражителем.

¹ Подробный анализ рефлекторных изменений дыхания будет дан в следующих сообщениях.

В общем можно сказать, что повышение общего кровяного давления тем значительнее, чем больше была сокращена селезенка перед увеличением «кровенаполнения» ее.

В течение одного опыта можно испытывать действие изменений «кровенаполнения» неоднократно. Но наряду с этим мы должны указать, что в ряде опытов, несмотря на все усилия, нам не удалось получить требуемой реакции. В некоторых опытах мы могли бы сослаться в качестве причины на глубокий наркоз, который, как это мы прове-

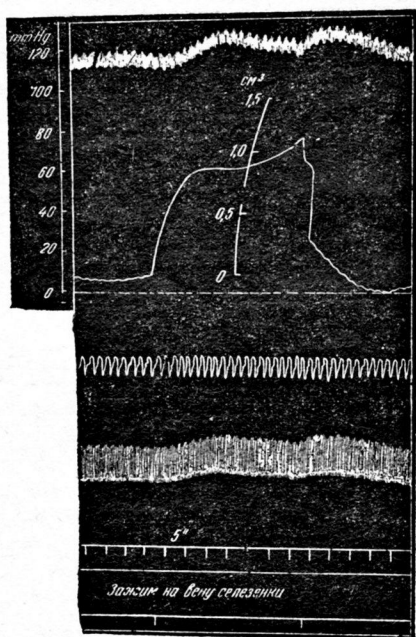


Рис. 3

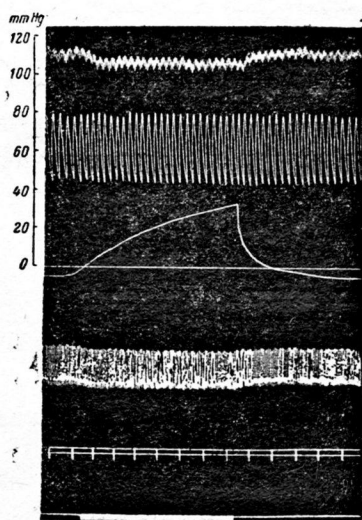


Рис. 4

Рис. 3. Опыт 9.IV.1938 г. Кошка. Наркоз уретан. Повышение кровяного давления в сонной артерии при увеличении кровенаполнения селезенки, вызванного затруднением оттока крови. Сверху вниз: кровяное давление в сонной артерии (ртутный манометр), объем селезенки и градуировка его, дыхание, кровяное давление в сонной артерии и частота сердцебиений (тонометр). Время 5 секунд, отметка воздействия

Рис. 4. Опыт 2.III.1938 г. Кошка. Наркоз уретан. Падение кровяного давления в сонной артерии при увеличении кровенаполнения селезенки после денервации ее. Сверху вниз: кровяное давление в сонной артерии, дыхание, объем селезенки, кровяное давление в сонной артерии и частота сердцебиений (тонометр). Время 5 секунд, отметка воздействия

рили, снимает рефлекторную реакцию. В других же опытах мы не можем найти другой причины, кроме низкой исходной чувствительности препарата.

Длительное увеличение кровенаполнения селезенки ведет обычно к длительному же повышению давления в сонной артерии. Однако через 2—3 минуты после увеличения «кровенаполнения» селезенки общее кровяное давление все же начинает медленно выравниваться.

Обычно же по мере уменьшения «кровенаполнения» селезенки постепенно выравнивается и общее кровяное давление. Все описанные явления исчезали после полной денервации селезенки. Их можно было также исключить, накладывая на нервный пучок селезенки временный новокаиновый блок.

Так как описываемые нами явления развивались при изменении «кровенаполнения» селезенки, то мы полагали, что можно было бы вызвать то же самое и на органе *in situ*, если каким-нибудь путем удалось бы затруднить или замедлить отток крови из него. Мы сделали попытку достигнуть этого, накладывая временно зажим на *v. lienalis*.

На рис. 3 представлены результаты такого опыта. Вслед за наложением зажима быстро наступает увеличение объема селезенки и одновременно некоторое повышение кровяного давления. Градуировка онкографа показывает, что набухание селезенки соответствует добавочному распределению в ней приблизительно $1,5 \text{ см}^3$ крови. Такое накопление крови лежит, конечно, в пределах физиологических норм. Если даже допустить, что ошибка измерения достигает десятикратной величины, то и тогда распределившаяся в селезенке кровь (15 см^3) все же будет в пределах величин, указанных Barkroft ($1/10$ всей массы крови).

Видимое на рис. 3 вторичное повышение кровяного давления в момент снятия зажима с вены селезенки вызвано внезапным выбрасыванием в сосудистое русло этой добавочной, скопившейся в селезенке крови. Это повышение весьма легко имитировать, быстро введя в *v. lienalis* или *v. mesenterica*, *cranialis* количество жидкости Рингер-Локка, соответствующее по расчету градуировки онкографа крови, находившейся в селезенке.

Положение, однако, тотчас же изменится, если перед наложением на вену селезенки зажима перерезать нервные пути селезенки.

Как видно на рис. 4, вместо повышения давления наступает падение его, хотя изменения объема селезенки остаются такими же, как до денервации. Снятие зажима вызывает возвращение давления к исходной величине.

Если продолжать держать зажим на вене, то падение давления может оказаться весьма значительным (до 50 mm Hg).

Мы наблюдали такие результаты в огромном числе наших опытов. Только в двух случаях кровяное давление падало при наложении зажима на вену до и после денервации. В этих случаях, однако, наблюдения велись в условиях весьма глубокого наркоза, когда и другие рефлекторные реакции были подавлены.

Разумеется, все опыты нуждаются в ряде контрольных. Мы уже указывали выше, что денервация лишала нас возможности воспроизвести описываемую реакцию вновь. В тех опытах, где селезенка перфузировалась раствором Тирода, мы считали нужным исключить вмешательство следующего фактора: увеличение «кровенаполнения» селезенки могло вызвать повышение кровяного давления в сонной артерии вследствие растяжения капсулы селезенки или участков брыжейки, прилегающих к воротам селезенки.

Мы смазывали поверхность селезенки $0,5\%$ раствором новокаина, рассчитывая, что последний выключит рецепторы капсулы и брыжейки у ворот селезенки. Однако после смазывания новокаином повышение давления при накоплении крови в селезенке не исчезало.

Мы решили тогда испытать промывание новокаином ($0,5\%$) самой селезенки, рассчитывая исключить рецепторы. И в этом случае оказалось, что промыванием новокаином селезенки действительно возможно временно исключить некоторые реакции, и, кроме того, оно дает совершенно явственное небольшое падение давления (рис. 5).

Этот результат указывает на распределение рецепторов внутри селезенки. Кроме того, падение давления после промывания селезенки новокаином, очевидно, указывает на выключение каких-то тонических влияний, обычно направляющихся от рецепторов в центральную нервную систему.

Обратимся к опытам с наложением зажима на вену селезенки *in situ*. Тут можно было бы думать, что повышение давления при наложении зажима на вену есть не рефлекторный акт, а просто результат появления механического препятствия по току крови. Однако это вряд ли так. В специальных опытах мы убедились, что новокаиновый блок временно уничтожает повышение давления. Если отмыть новокаин, то наложение зажима на вену селезенки снова вызывает повышение кровяного давления. Также совершенно непонятно, если исключить рефлекторный характер реакции, почему после денервации наложение зажима на вену селезенки ведет не к повышению давления, а к понижению. Ведь возникновение препятствия по току имеет место и теперь в такой же мере, как и до денервации.

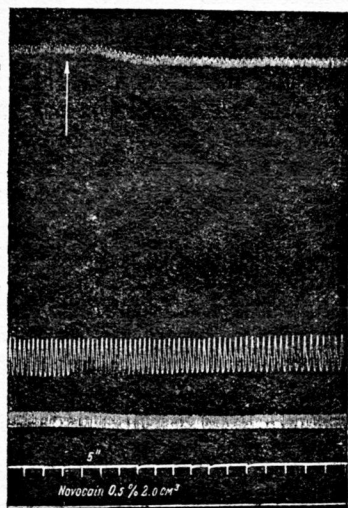


Рис. 5

Рис. 5. Опыт 25.XI.1939 г. Кошка. Наркоз уретан. Падение кровяного давления в сонной артерии при пропускании через сосуды селезенки раствора новокаина (0,5%). Сверху вниз: кровяное давление в сонной артерии, дыхание, кровяное давление в сонной артерии и частота сердечбиений (тонометр). Время 5 секунд, отметка воздействия

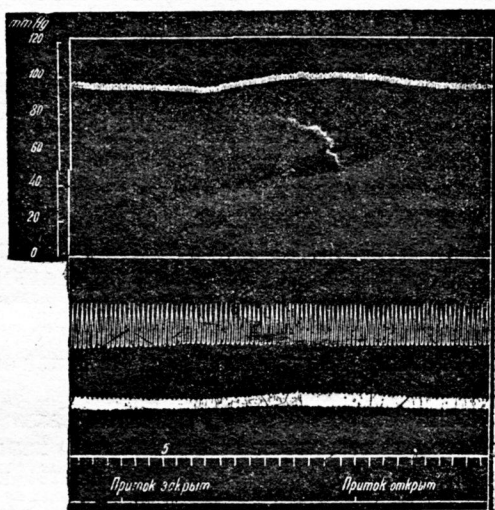


Рис. 6

Рис. 6. Опыт 25.VI.1939 г. Кошка. Наркоз уретан. Повышение кровяного давления в сонной артерии при сокращении селезенки и ее сосудов, вызванного прекращением притока питательной жидкости. Сверху вниз: кровяное давление в сонной артерии (ртутный манометр), дыхание, кровяное давление в сонной артерии и частота сердечбиений (тонометр). Время 5 секунд, отметка раздражения

Наконец, можно было бы сделать и еще одно возражение: при денервации селезенки неизбежно приходится ранить и перевязывать много мелких коллатералей. Быть может, это обстоятельство имеет какое-нибудь значение в извращении реакции кровяного давления после денервации селезенки. Нетрудно, однако, догадаться, что отсутствие коллатералей только способствовало бы повышению давления при наложении зажима на вену селезенки, если бы это повышение было вызвано простым механическим препятствием по току крови. Кроме того, и специальные опыты, где мы накладывали зажим на вену до и после выключения коллатералей, убедили нас в отсутствии какой бы то ни было роли их в этом явлении.

Таким образом, вся цепь доказательств приводит нас к убеждению в рефлекторной природе наблюдаемого повышения давления.

Для того чтобы устранить последние сомнения, мы поставили опыты, в которых ограничивали отток жидкости, на селезенке, сохранявшей с организмом только нервную связь. Ограничение оттока и в этом случае вызывает повышение кровяного давления.

Все приведенные опыты дают нам основание полагать, что повышение общего кровяного давления при увеличении кровенаполнения селезенки является рефлексом, направленным на выравнивание уровня кровяного давления.

То обстоятельство, что после денервации селезенки промывание ее новокаином или временный новокаиновый блок, наложенный на ее нервный пучок при зажиме вены селезенки, вызывает падение давления, указывает на возможное физиологическое значение данной реакции.

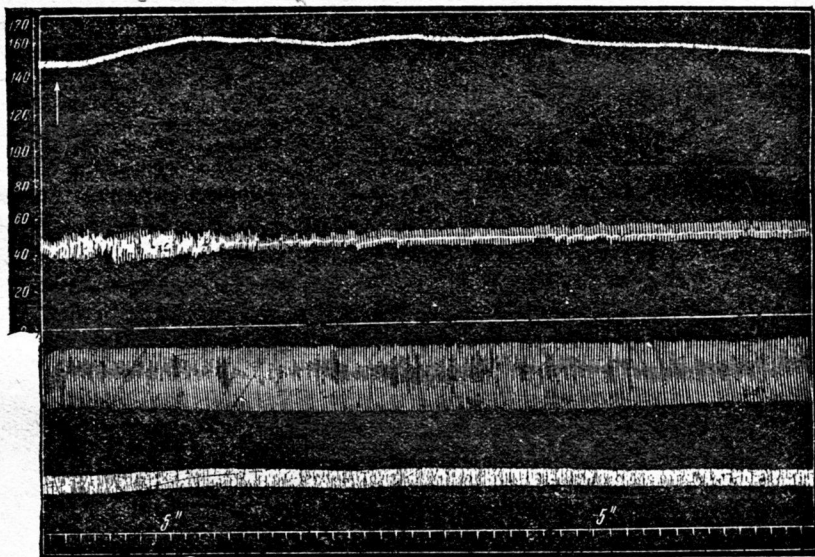


Рис. 7. Опыт 2.X.1938 г. Кошка. Наркоз уретан. Повышение давления в сонной артерии при введении в сосуды селезенки 30 γ адреналина. Объекты регистрации те же, что и на предыдущем рисунке

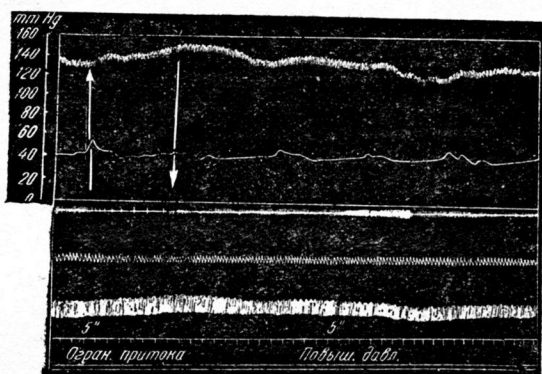
Мы вернемся к этому вопросу после изложения фактических данных, полученных нами при исследовании рецепторов сосудов кишечной петли. Прежде остановимся еще на одной рефлекторной реакции, обнаруженной нами также на селезенке.

Если на приводящий питательную жидкость сосуд наложить зажим, то спустя довольно длительный период времени наступает слабое повышение кровяного давления, очень растянутое во времени. Ему обычно предшествует энергичное сокращение селезенки и сужение сосудов (рис. 6). Если вызвать такое же прекращение притока жидкости с помощью адреналина, то результатом является также медленное, растянутое повышение кровяного давления (рис. 7).

Таким образом, и в тех случаях, когда происходит сокращение селезенки и ее сосудов, это не остается безразличным для общего кровяного давления — оно также повышается. Оставив обсуждение этого явления на заключительную часть работы, обратимся теперь к результатам исследования сосудов кишечника.

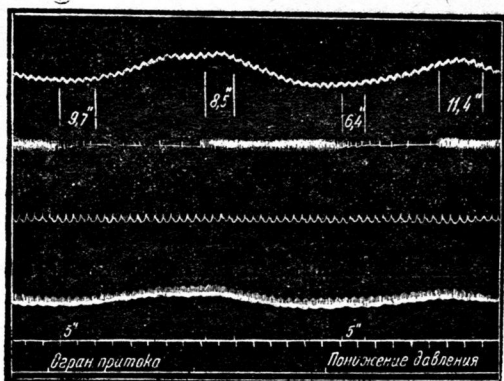
В цитированной выше работе Gammon a. Bronk авторы пришли к заключению, что обнаруженные ими и изученные рецепторы имеют

значение для регуляции только местного тонуса. Мы имели возможность убедиться, что это не так. Падение давления (опускание напорного сосуда) в сосудах изолированной кишечной петли вызывает через довольно продолжительный латентный период повышение кровяного давления в сонной артерии, которое возвращается к норме после



а

Рис. 8, а. Опыт 13.XI.1939 г. Кошка. Наркоз уретан. Изменение кровяного давления в сонной артерии при повышении и понижении давления в сосудах кишечной петли, сохранившей с организмом только нервную связь. Вторая сверху запись — число капель, вытекающих из вены. Рис. 8, в — то же после децеребрации



в

длительного периода последействия. В случае повышения давления в питающей системе (поднятие напорного сосуда) наблюдался противоположный эффект — падение кровяного давления (рис. 8). Впрочем, следует указать, что падение давления нами наблюдалось реже, чем повышение давления при противоположном воздействии. Особенно отчетливо изменения общего кровяного давления наблюдались после децеребрации. Это явление будет нами обсуждено подробно в одном из последующих сообщений. Мы получили также повышение давления в сонной артерии при временном прекращении притока питательной жидкости. Это можно понять как следствие падения давления в сосудах кишечника. Таким образом, с полным правом можно считать, что сосуды кишечной петли располагают рецепторами, способными при определенных условиях рефлекторно изменить общее кровяное давление.

Мы уже обратили внимание на особенность наблюдавшихся нами реакций — длительный латентный период и период последействия. Все это придает рефлекторному ответу своеобразный, растянутый, тонический характер.

Эти обстоятельства побудили нас исследовать, какие изменения происходят при промывании сосудов изолированной кишечной петли раствором новокaina или кокаина.

Во всех без исключения случаях это вело к падению давления в сонной артерии (рис. 9). После промывания новокаином не удавалось также вызвать ни одного из вышеописанных рефлексов. Таковы результаты исследования рецепторов сосудов кишечной петли.

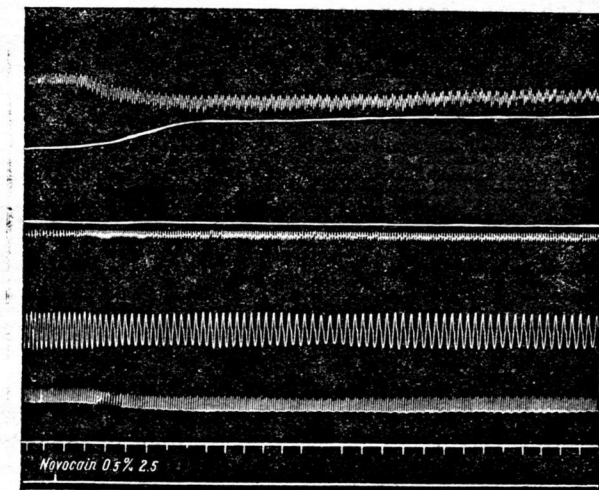


Рис. 9. Опыт 19.VIII.1939 г. Кошка. Наркоз уретан. Падение кровяного давления в сонной артерии при промывании сосудов кишечной петли новокаином

Приведенный выше фактический материал дает возможность сделать известные заключения о характере и физиологическом значении описанных нами реакций.

Следует прежде всего указать на некоторые общие свойства всех рефлекторных реакций.

1. Вызываемый конечный эффект в большинстве случаев прессорный.
2. Рефлекторный ответ во всех случаях отличается длительным латентным периодом, длительным последствием и носит выраженный тонический характер.
3. Во всех случаях введение новокаина или кокаина в сосуды вызывает исчезновение рефлекторных реакций и падение давления в сонной артерии. Нам кажется, что все это дает возможность несколько разъяснить возможное физиологическое значение описанных реакций. На основании опытов с промыванием сосудов новокаином можно полагать, что со стороны всех исследованных сосудов в центральную нервную систему направляются непрерывные тонические влияния прессорного характера¹.

Таким образом, мы приходим к пониманию явлений тонуса сосудов не только как следствия центральных влияний, но и как непрерывных тонических влияний с рецепторов периферии. Нам кажется, что это дает возможность с новой точки зрения рассматривать все до сих пор известные результаты перерезки нервных проводников, несущих сосудодвигательные волокна к крупным сосудистым областям, и, в частности, по отношению к *n. splanchnici*. Интересно, что возможность такого «peripheral excitatory state» предусматривается и некоторыми электрофизиологами (см. Saud). Обнаруженные нами рецепторы и составляют материальную основу таких прессорных явлений.

¹ Мы располагаем в настоящее время материалом, касающимся сосудов почки и перикарда, который будет опубликован в дальнейшем.

Именно, как нам кажется, вследствие этого и ответная реакция при раздражении носит выраженный тонический характер. Медленный, тонический характер ответов, получаемых при раздражении этих рецепторов, однообразный по преимуществу конечный эффект ставят их в подчинение рефлекторным реакциям, возникающим с каротидного синуса и аорты. Здесь небезынтересно указать, что и в процессе онтогенеза прессорные реакции развиваются прежде, чем депрессорные, являясь, таким образом, общими, простыми (Янковская, Аршавский, Tournade). Сопоставив с этим то, что прессорный ответ является весьма общей реакцией, свойственной раздражению многих чувствительных нервов, мы можем сделать заключение о том, что описываемые нами рефлекторные реакции представляют собой, повидимому, менее специализированный общий механизм, рассчитанный на медленные, тонического характера колебания давления.

Обращаясь к частностям, в отношении селезенки нам кажется уместным указать, что, по всей вероятности, повышение давления в сонной артерии при накоплении в селезенке крови есть следствие растяжения ее венозных синусов. Именно с этой частью селезенки связана способность накапливать кровь. В таком случае мы могли бы представить себе дело таким образом, что при накоплении в селезенке большого количества крови (а это можно ожидать и при некоторых физиологических состояниях, и при падении тонуса сосудов в частности) с нее самой должен возникать рефлекс, направляемый к повышению тонуса сосудов и ускорению частоты сердцебиений (последнее мы в некоторых опытах наблюдали). В таком случае рефлекс, описываемый нами, можно в известной мере уподобить рефлексу Bainbridge. Это уподобление, конечно, отнюдь не ставит своей задачей доказать равное значение описанной нами реакции для кровообращения по сравнению с рефлексом Bainbridge. Нужно, однако, согласиться с тем, что в том и другом случае мы имеем и одинаковый способ раздражения (растяжение), и общую точку приложения его (вены), и общий конечный эффект. Мы получили также повышение давления в сонной артерии при сокращении селезенки, вызванном наложением зажима на приводящий сосуд.

Непосредственной причиной повышения давления здесь, видимо, является сокращение сосудов и других сократительных образований селезенки. То обстоятельство, что повышение местного тонуса сосудов обуславливает общий конечный эффект с ранее описанной реакцией, подчеркивает еще раз общий недифференцированный ответ кровяного давления на раздражение этих рецепторов. Мы думаем, что причиной является опять-таки раздражение рецепторов в сосудах и, в частности, в венозных синусах. Несомненно, что в первые моменты сокращения венозных синусов при введении адреналина имеют место отношения, близкие к изометрическим, так как синусы заполнены кровью. В таком случае при начале их сокращения должно иметь место растяжение стенок их и, следовательно, соответствующий эффект. Впрочем, здесь нельзя (в случае действия адреналина) целиком исключить и химическое раздражение, поскольку есть указания (Palme), что адреналин действует на рецепторы каротидного клубочка. Очевидно, что в этом, втором виде рефлекторных реакций с селезенки результатом будет рефлекторное поддержание давления в сонной артерии.

В отношении рефлексов с сосудов кишечника мы могли бы отметить, что, поскольку падение давления в сосудах кишечника сопровождается повышением кровяного давления в сонной артерии, реакция не требует особых пояснений. То же можно сказать и о тех случаях, где повышение давления в

сосудах кишечника вызывает падение давления в сонной артерии. Эти реакции, очевидно, должны проявляться во всех случаях изменений общего кровяного давления и направлены на выравнивание его грубых колебаний.

ВЫВОДЫ

1. В опытах, поставленных на кошках, исследовалось влияние изменений в кровообращении селезенки и кишечной петли на кровяное давление и дыхание.

2. Было обнаружено, что увеличение кровенаполнения селезенки *in situ* или добавочное введение в селезенку жидкости Тироде (селезенка перфузируется, сохраняя с организмом только нервную связь), или повышение давления перфузионной жидкости ведут к заметному повышению давления в общей сонной артерии. Изменения дыхания при этом отсутствовали.

3. Существует прямая зависимость между степенью увеличения кровенаполнения селезенки и степенью повышения кровяного давления в сонной артерии.

4. Денервация селезенки или наложение временного новокаинового блока на нервный пучок ее уничтожает эту реакцию.

5. Рефлекс не обязан своим возникновением чувствительным окончаниям, расположенным в капсуле селезенки, так как смазывание новокаином поверхности селезенки ничего не меняет в характере рефлекса.

6. Падение давления в сосудах изолированного в отношении кровообращения отрезка кишки ведет к повышению давления в сонной артерии. Повышение давления оказывает противоположное влияние на общее кровяное давление.

7. Есть основания предполагать, что источником рефлекса являются чувствительные окончания, располагающиеся в венозных синусах селезенки.

8. Промывание селезенки и сосудов кишечной петли новокаином вызывает падение кровяного давления в сонной артерии. Это обстоятельство должно быть расценено как доказательство постоянных тонических влияний с рецепторов на вазомоторный центр.

9. Обсуждено возможное физиологическое значение описанных реакций и высказано предположение о значении их в регуляции кровообращения и, в частности, в регуляции тонуса сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roy, Journ. of Physiol., *III*, 203, 1890—1892.—2. Горяев Н. К., Дисс., Казань, 1907.—3. Gammon a. Bronk, Amer. Journ. Physiol., *114*, 77, 1935.—4. Heymans C., Bouckaert J. J. et Wierzuchowski H., Arch. Int. de Pharmacodyn., *55*, 233, 1937.—5. Saud, J. of Physiol., *89*, 47, 1937.—6. Янковская, Тезисы XV Международного конгресса физиол., 485, 1935.—7. Аршавский, Нервная регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы в онтогенезе, 1936.—8. Tournaud, C. r. Soc. biol., *11*, 1932.—9. Clark, J. of Physiol., *83*, 229, 1939.—10. Palme, Ztschr. f. Kreislaufforsch., *28*, 173, 1936; Amer. Heart J., *13*, 498, 1937.



UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE REZEPTOREN EINIGER INNEREN ORGANE

MITTEILUNG 1, REFLEKTORISCHE REAKTIONEN AUF DIE REIZUNG VON REZEPTOREN DER MILZ UND DER DARMGEFÄSSE

von W. N. Tschernigowsky

Aus der Abteilung für allgemeine Physiologie
(Vorstand: Prof. K. M. Bykow) der Leningrader
Filiäle des WIEM

Verfasser untersuchte die rezeptorische Funktion der Milz und der Darmgefäße. Durch verschiedene Kunstgriffe (zusätzliche Einführung von Tyrode-Lösung in die mit derselben Lösung durchströmte und nur durch ihre Nervenverbindungen mit dem Organismus in Zusammenhang stehende Milz; Hemmung der Flüssigkeitsabflusses durch Abklemmen der Vene der durchströmten Milz; Anlegen einer Klemme auf die Vene der Milz *in situ*; Steigerung des Drucks der Perfusionsflüssigkeit) wurde die Flüssigkeits- oder Blutmenge in der Milz geändert. In ähnlicher Weise wurden in einem durch Nervenverbindungen mit dem Körper zusammenhängenden Darmabschnitt durch Steigerung oder Verminderung des Drucks im Perfusionsgefäß die Bedingungen der Blutzirkulation verändert.

Steigerung der Blutfüllung der Milz verursachte einen Anstieg des Blutdrucks in der Carotis. Kontrollversuche ergaben, dass diese Reaktion ausbleibt, wenn die Nervenverbindung der Milz mit dem Organismus aufgehoben ist (durch Nervendurchschneidung oder Novokainblockade). Es wurde gezeigt, dass Anästhesie der Milzkapsel oder der angrenzenden Teile des Mesenteriums mit Novokain die Reaktion nicht beeinflusst. Durchströmung der Milz mit 0,5% Novokainlösung veranlasst eine Senkung des Blutdrucks in der Carotis und hebt alle erwähnten reflektorischen Reaktionen auf. Diese Tatsache weist darauf hin, dass die in der Milz befindlichen Rezeptoren in einem Zustand tonischer Erregung sind. Senkung des Drucks in den Gefäßen des Darms führt zu einem Anstieg des Drucks in der *A. carotis*, und umgekehrt. Einführung von Novocain in die Gefäße der Darmschlinge führt ebenfalls zur Abnahme des Blutdrucks.

Aus den Resultaten geht hervor, dass die reflektorische Blutdrucksteigerung aller Wahrscheinlichkeit nach durch Reizung der Rezeptoren ausgelöst wird, die sich in den Venensinus der Milz befinden und durch die Dehnung derselben bei übermäßigem Blutzufuss in Erregung versetzt werden.

Das Absinken des Blutdrucks in der *A. carotis* nach Ausschaltung der Rezeptoren der Milz und der Darmgefäße durch Novocain weist darauf hin, dass von den Rezeptoren der Blutgefäße der untersuchten Organe stetige tonische Einflüsse ausgehen.

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЦЕПТОРОВ НЕКОТОРЫХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

СООБЩЕНИЕ II. ДЕЙСТВИЕ УГЛЕКИСЛОТЫ И НЕДОСТАТКА КИСЛОРОДА НА РЕЦЕПТОРЫ СЕЛЕЗЕНКИ И КИШЕЧНИКА¹*В. Н. Черниговский*

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

Поступила в редакцию 15.VII.1939 г.

Экспериментальный материал, изложенный в первом сообщении², побудил нас развить исследование дальше в направлении изучения реакции рецепторов селезенки и кишечной петли на химические раздражители.

В общем плане работ по исследованию чувствительности внутренних органов, развиваемых К. М. Быковым и его сотрудниками, исследование чувствительности рецепторов внутренних органов к химическим изменениям составляет очередную задачу.

Г. П. Конради и З. В. Бебешина имели возможность образовать условный рефлекс на базе безусловного раздражителя CO_2 , вдыхаемого в опыте. Хотя здесь и может быть усмотрено прямое действие CO_2 на дыхательный центр, однако и сами авторы не отрицают возможности образования условного рефлекса при раздражении CO_2 рецепторов, заложенных в легочной ткани. Такую возможность предусматривают также и Erpinger, Papp и Schwarz. Кроме того, весьма вероятно возможность действия CO_2 на рецепторы *glomus caroticum* через кровь. Гальперин и Прибыткова показали, что безусловное слюноотделение изменяется при введении в желудок собаки воды или бульона, причем эти изменения всегда были значительнее при введении бульона. Конради и Бебешина наблюдали, что введение в мочевой пузырь резорцина, AgNO_3 , колларгола в тех концентрациях, как они применяются в клинике, вызывает значительную задержку мочеотделения. Введение индифферентного раствора вызывало иной по силе эффект. Новокаин исключал все рефлексy.

Существенно также, что, сочетая индифферентный раздражитель с вливанием в мочевой пузырь указанных веществ, авторы могли выработать условную связь.

Коль скоро в организме связь отдельных органов осуществляется и через кровь, особое значение приобретает воздействие на рецепторы, расположенные в сосудах данного органа. Идея о таких специфических рецепторах была высказана И. П. Павловым уже в 1894 г.³ В. Г. Ушаковым тогда же была сделана попытка обосновать ее экспериментально.

Подобные опыты были проделаны еще раньше Р. Негер на изолированной в отношении кровообращения конечности собаки. Вводя в жидкость, пропускаемую через сосуды, азотнокислосое серебро, он наблюдал повышение кровяного давления.

В дальнейшем подобные же наблюдения были сделаны также Кузнецовым, Закусовым, Поляковым и Аничковым.

Мы решили исследовать действие CO_2 на рецепторы селезенки и кишечника, исходя из соображений, подробно развитых нами в первом сообщении. Кроме того, поведение селезенки при асфиксии показывает, что этот орган играет крайне важную роль в развитии вазомоторных явлений, сопровождающих асфикию.

¹ Доложено на Пятом совещании по физиологическим проблемам 10.V.1939 г. в Москве.

² См. предыдущую статью в этом номере.

³ См. по этому поводу нашу статью «О работах Ивана Петровича Павлова по кровообращению», «Архив биол. наук», т. LIV, в. 2, стр. 80, 1939 г.

Сабинский в 1865 г., изучая поведение селезенки при асфиксии, высказал предположение о существовании рефлекса с селезенки на селезенку же, вызываемого какими-то веществами, появляющимися в крови при асфиксии. Правда, он не отождествлял эти вещества с углекислотой. Позднее И. М. Сеченов вместе с Сабинским вводил в сосуды селезенки асфиктическую кровь, наблюдал сокращение селезенки, но не отметил никаких побочных влияний.

Интересно, что и некоторые другие исследователи (Roy, Булгак, Bochefontaine, Эрикссон) также считают, что сокращение селезенки при асфиксии есть результат как центрального действия CO_2 , так и прямого возбуждающего действия непосредственно на селезенку. В отношении влияния CO_2 на рецепторы кишечника работы нам не известны.

Нас интересовал вопрос, может ли увеличение содержания CO_2 в крови или перфузионной жидкости оказать влияние на рецепторы селезенки и кишечника и в чем это влияние может выразиться.

МЕТОДИКА

В наших опытах кишечная петля и селезенка сохраняли с организмом только нервную связь. Все сосуды, кроме одной артерии и вены, перевязывались. Через артерию и вену устанавливалась перфузия жидкости Тироде, к которой прибавлялось небольшое количество дефибринированной крови. По желанию раствор, насыщенный O_2 , мог быть заменен раствором Тироде, через который устанавливался ток CO_2 .

В тех опытах, где исследовалось действие аноксической жидкости, не содержащей в себе также и CO_2 , мы получали таковую, кипятя раствор Тироде в течение 15 минут и в последующем пропуская через него азот.

Регистрировались дыхание, кровяное давление и частота сердцебиений, объем селезенки, движение кишечника, число капель жидкости, вытекающей из вены селезенки, уровень высоты столба жидкости в перфузионных сосудах и его колебания. Все опыты были поставлены на кошках. Большая часть опытов шла под уретановым наркозом. В некоторых опытах мы прибегали к децеребрации, pH растворов определяли электрометрически. Пробы брались через боковой отвод в трубке, подводящей жидкость, и сохранялись в пробирках под слоем парафинового масла.

ОПЫТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Предпринимая опыты по изучению влияния CO_2 на рецепторы селезенки, мы не рассчитывали получить особенно выраженную реакцию, так как предполагали, что таковая, если бы она была хорошо выражена, вероятно, не ускользнула бы от внимания исследователей.

Между тем первые же опыты опровергли это представление. На рис. 1 представлена запись дыхания, кровяного давления и объема селезенки в момент смены нормальной жидкости (насыщенной O_2) жидкостью, насыщенной CO_2 .

Отчетливо видно повышение кровяного давления, учащение и углубление дыхательных движений. Повышение кровяного давления и изменение дыхания развиваются очень быстро и обладают заметным последствием. Последствие особенно хорошо выражено в отношении дыхания.

В подавляющем большинстве опытов ответом селезенки на присутствие CO_2 в жидкости является энергичное сокращение, максимум которого почти всегда наступает позже максимума изменений дыхания и кровяного давления. Последствие на двигательной реакции селезенки выражено еще резче, чем на дыхании, и растянуто на 60—80 секунд.

В меньшей части наших опытов мы наблюдали не сокращение селезенки, а слабое ее расширение или вообще отсутствие реакции. Заметим, что отсутствие реакции со стороны селезенки или извращение ее отнюдь не препятствует проявлению реакции со стороны кровяного давления и дыхания. Подобные же результаты мы получили и при исследовании рецепторов кишечной петли (рис. 2).

Пропускание через сосуды изолированной в отношении кровообращения кишечной петли вызывает рефлекторный подъем кровяного дав-

ления и изменения частоты и амплитуды дыхательных движений. Это обычно сопровождается небольшим оживлением моторной деятельности кишечной петли. Нельзя также сказать, что между интенсивностью изменений дыхания и кровяного давления всегда существует полная координация. Интенсивный эффект на дыхание может наблюдаться при слабой реакции со стороны кровяного давления, и наоборот.

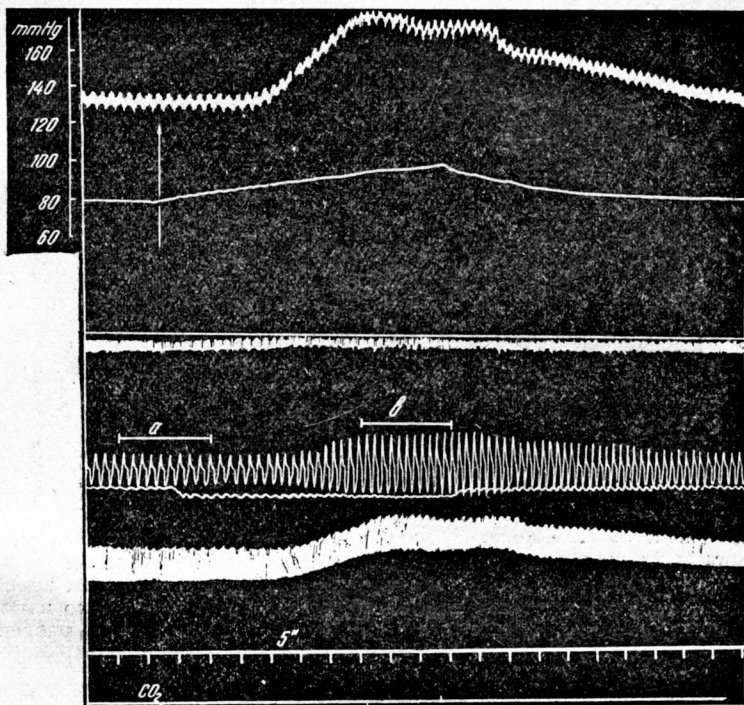


Рис. 1. Опыт 31.XII.1938 г. Кошка. Наркоз уретан. Повышение кровяного давления, увеличение частоты сердцебиения, учащение и углубление дыханий при пропускании через сосуды селезенки раствора Тироде, насыщенного CO_2 . рН обычного раствора = 6,8 рН насыщенного CO_2 —5,68. Увеличение частоты сердцебиений с 184 до 203 в 1 минуту. Учащение дыханий с 40 до 48 в 1 минуту. Сверху вниз: кровяное давление в сонной артерии, объем селезенки, число капель, дыхание, указатель степени давления перфузионного раствора, частота сердцебиения и давление в сонной артерии (тонометр). время 5 секунд, отметка воздействия

Рефлекторные изменения со стороны дыхания и кровяного давления отличаются высоким постоянством и могут обнаруживаться и в конце опыта после многократного применения. Они обнаруживают ясную зависимость от глубины наркоза и, разумеется, обрываются после перерезки нервных проводников, соединяющих селезенку с организмом.

Понятно, что во всех опытах, где дело идет о пропускании через сосуды органа кислого раствора, возникает вопрос о значении неспецифического фактора — изменения концентрации водородных ионов.

рН наших растворов, насыщенных CO_2 , все же довольно резко отличается от рН основного питающего раствора (6,8—5,7). Можно было бы предполагать, что сдвиг реакции в кислую сторону является поводом для возникновения рефлекторной реакции. Мы проделали с целью решить этот вопрос две серии опытов. В одной брались два раствора с одинаковым или близким рН. В одном растворе сдвиг реакции в кислую сторону достигался пропусканием CO_2 , в другом — добавлением молочной кислоты.

Оказалось, что, несмотря на равный рН, раствор с CO_2 оказывает более энергичное влияние, чем раствор с молочной кислотой. Но при этом наличие молочной кислоты в жидкости все же было способно вызвать проявление специфической реакции. Следовательно, сдвигам рН принадлежит второстепенная роль.

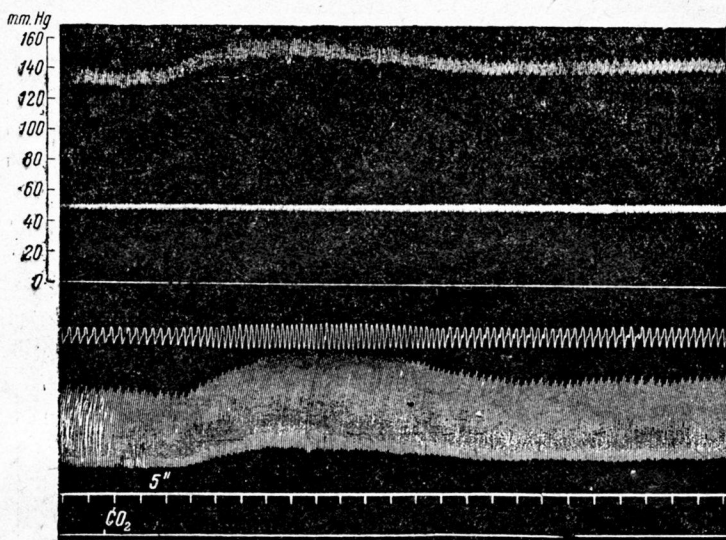


Рис. 2. Опыт 22.V.1939 г. Кошка. Наркоз уретан. Рефлекторное повышение кровяного давления и учащение и углубление дыхания при пропускании через сосуды кишечной петли раствора Тироде, насыщенного CO_2 . Сверху вниз: кровяное давление в сонной артерии (ртутный манометр), движение кишки, число капель, вытекающих из вены, дыхание. Время 5 секунд, отметка воздействия раствора — 6,18

В другой серии опытов мы поступали иначе. Убедившись в наличии реакции на кровяное давление и дыхание, вызываемое данным раствором, мы подщелачивали его, добавляя бикарбонатный и фосфатный

А

В

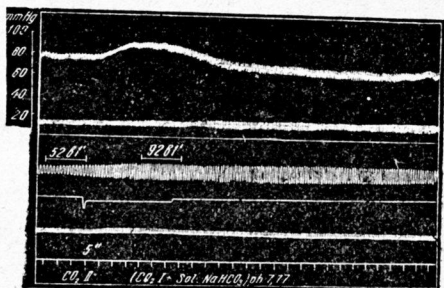
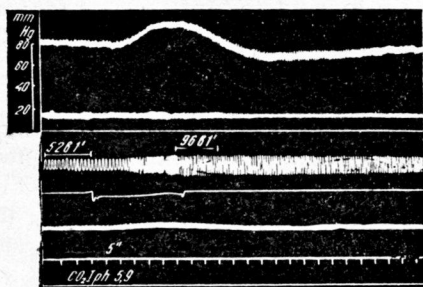


Рис. 3. Опыт 28.III.1939 г. Кошка. Наркоз уретан. Влияние рН раствора; А — рефлекс на дыхание и кровяное давление при пропускании раствора Тироде, насыщенного CO_2 , рН = 5,9. В — действие того же раствора после прибавления NaHCO_3 , рН = 7,7. Учащение дыханий с 52 до 96 и с 52 до 92 в 1 минуту. Объем селезенки не регистрировался. Обозначения те же, что и на рис. 1

буферы. На рис. 3 приведен один такой опыт. Видно, что сдвиг в щелочную сторону (до рН = 7,7) ничего не изменил в ходе реакции на кровяное давление и дыхание. Следовало бы сказать, что реакция

после подщелачивания почти такая же, так как подъем кровяного давления все же несколько меньше. Но дело в том, что это можно объяснить и тем, что все же некоторое значение рН среды должно быть сохранено в качестве фактора, способного вызвать реакцию. Таким образом, несомненно, что основное значение принадлежит CO_2 как некоторому специфическому раздражителю.

Можно было бы, конечно, сказать, что сохранение реакции после подщелачивания есть результат действия щелочного раствора. Однако контрольные опыты, в которых мы заменили щелочную жидкость,

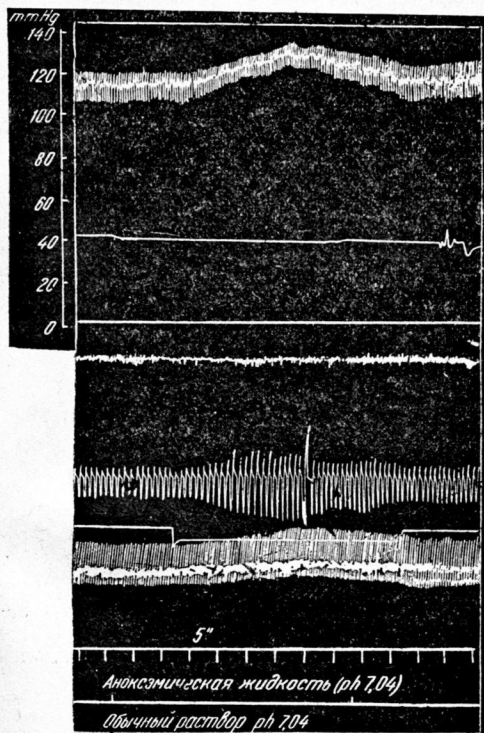


Рис. 4. Опыт 16.III.1939 г. Кошка. Наркоз уретан. Рефлекс на дыхание и кровяное давление, вызываемый пропусканием аноксической жидкости (рН = 7,04). рН обычного раствора = 7,04. Обозначения те же, что и на рис. 2.

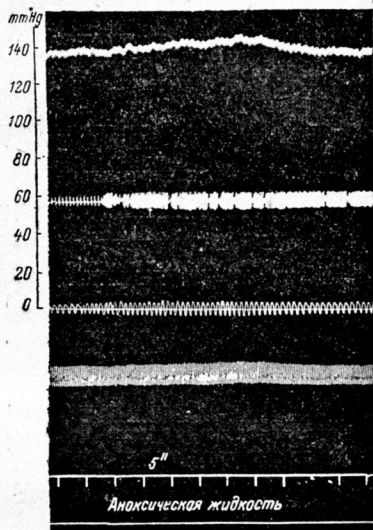


Рис. 5. Опыт 21.X.1939 г. Кошка. Наркоз уретан. Рефлекторное повышение кровяного давления и изменение дыхания при пропускании через сосуды кишечной петли аноксической жидкости (рН = 7,18). рН обычного раствора = 7,16

совершенно опровергают значение этого условия. Даже жидкость, рН которой превышает 8,5, не вызывает никакого рефлекса ни на дыхание, ни на кровяное давление, хотя селезенка при этом и сокращается. К этому обстоятельству по другому поводу мы вернемся значительно позднее. Еще более убедительным доказательством в пользу малого значения рН питающей жидкости являются результаты, полученные нами с применением аноксических жидкостей, без пропускания CO_2 . Здесь изменения реакции вообще совершенно отсутствовали и тем не менее аноксическая жидкость вызвала отчетливую рефлекторную реакцию дыхания и кровяного давления (рис. 4 и 5). Эти опыты, как нам кажется, важны еще в одном отношении: они показывают, что рефлекс может быть вызван не только наличием CO_2 , но и отсутствием O_2 . В этом отношении рецепторы селезенки и кишки ведут себя сходно с рецепторами *glomus caroticum*.

Следует указать, что мы получили изменения со стороны дыхания

и кровообращения при пропускании аноксического раствора лишь приблизительно в 70% всех опытов. В 30% результаты были отрицательные. Анализируя это явление, мы должны сказать следующее. В некоторых опытах отрицательный результат мог зависеть от применения азота, недостаточно очищенного от кислорода. Действительно, в ряде опытов мы не получили эффекта, применяя азот, содержащий в себе примесь (5%) кислорода. Но в других опытах этот недостаток был устранен.

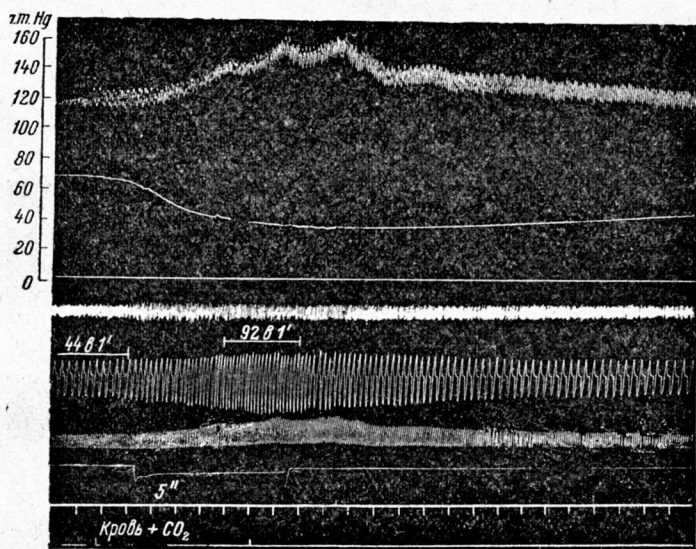


Рис. 6. Опыт 19.III.1939 г. Кошка. Наркоз уретан. Повышение кровяного давления и учащение дыхания при пропускании через селезенку смеси из 2 частей крови и 1 части раствора Тироде, через который была пропущена CO_2 . Учащение дыханий с 44 до 92 в 1 минуту

Здесь, вероятно, сказывается все же специфическое значение CO_2 , так хорошо разработанное в книге И. Гендерсона. Возможно, что известную роль в отношении селезенки по крайней мере играет и еще одно обстоятельство. Дело в том, что в селезенке, промытой раствором даже в течение 3—4 часов, всегда сохраняется достаточное количество крови. Селезенка имеет красный или ярко розовый цвет. Весьма возможно, что присутствие в селезенке достаточного количества крови позволяет ей сохранять известные запасы кислорода. Возможно, что невозможность исчерпать эти «запасы» тканевого кислорода и создает условия, неблагоприятные для действия аноксического раствора, влияние которого и не проявляется с достаточной силой. Углекислота же, обладающая, как известно, высокой способностью проникновения, быстрее и совершеннее находит путь к рецепторам.

Хорошо известно, что все опыты с перфузией не свободны от одного возражения: перфузия создает все же неблагоприятные условия для деятельности клеток данного органа. Поэтому мы поставили серию опытов, в которых применяли дефибринированную разведенную кровь, насыщенную CO_2 и O_2 . Кровь собиралась нами от нескольких животных, смешивалась, и к ней добавлялся раствор Тироде в пропорции 2 части крови и 1—1½ части жидкости Тироде. Применение чистой дефибринированной крови затруднительно ввиду ее высокой вязкости. Вся полученная жидкость делилась на две порции. Через одну устанавливался ток CO_2 , через другую — ток O_2 . Сначала испытывалось

действие контрольной крови, насыщенной O_2 , а затем действие крови, насыщенной CO_2 . Контрольная кровь никогда не давала никакой реакции ни на кровяное давление, ни на дыхание, но неизменно вызывала сокращение селезенки.

Насыщенная CO_2 кровь при ее пропускании через сосуды селезенки вызывала как изменения со стороны дыхания, так и кровообращения (рис. 6). Реакция эта совершенно подобна той, которую вызывает раствор Тироде, насыщенный CO_2 .

Мы полагали, что в этих опытах вряд ли может быть речь о таких сдвигах рН и такой концентрации CO_2 , которые выходили бы за физиологические границы.

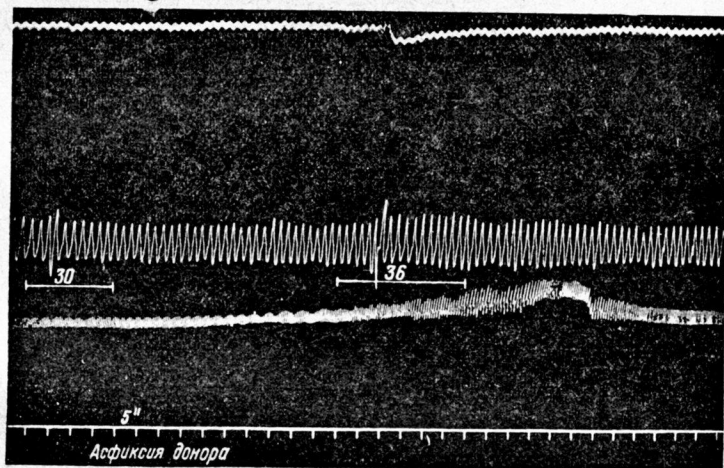


Рис. 7. Опыт 11.VII.1939 г. Кошки. Наркоз уретан. Отрезок кишечной петли одного животного (реципиента) снабжается кровью путем наложения анастомозов от другого животного (донора). Сверху вниз: кровяное давление реципиента, дыхание реципиента, кровяное давление донора. Время 5 секунд, отметка воздействия опускания отметчика — асфиксия донора

Кроме того, достаточно убедительный ответ на вопрос о способности рецепторов селезенки и кишечника реагировать на физиологические концентрации CO_2 дают опыты, в которых мы устанавливали перекрестное кровообращение. В этих опытах мы соединяли сонную артерию одного животного с соответствующей артерией селезенки или кишечной петли другого животного.

Вена селезенки или кишечной петли в свою очередь соединялась с наружной яремной веной животного-донора. Таким образом, селезенка или отрезок кишечной петли снабжались всецело кровью от другого животного, сохраняя нервную связь с организмом другого животного — реципиента. Асфиксия донора вызывалась наложением на трахеальную канюлю зажима. В некоторых опытах мы давали дышать донору смесь с высоким содержанием CO_2 (15—18%), подводя ее непосредственно к трахеальной трубке. У обоих животных обычно регистрировалось кровяное давление, дыхание. В этих опытах нам удалось при асфиксии донора получить соответствующую реакцию со стороны реципиента, несмотря на то, что речь могла идти лишь о действии крови на нервные окончания (рис. 7).

Изменения у реципиента выражались в учащении и углублении дыхательных движений и небольшом повышении кровяного давления,

т. е. в том же самом, в чем они выражались и в опытах на перфузируемом органе. Разница заключалась лишь в степени изменений.

Есть поэтому основание полагать, что наблюдавшийся нами рефлекс на кровяное давление и дыхание представляет собой реакцию, имеющую значение регуляторного механизма и в физиологических условиях.

Таким образом, в селезенке и кишечнике мы находим рецепторы, воспринимающие изменения химического состава перфузионной жидкости и крови. То, что CO_2 действует на рецепторы, явствует из опытов, в которых мы промывали селезенку или кишечник раствором но-

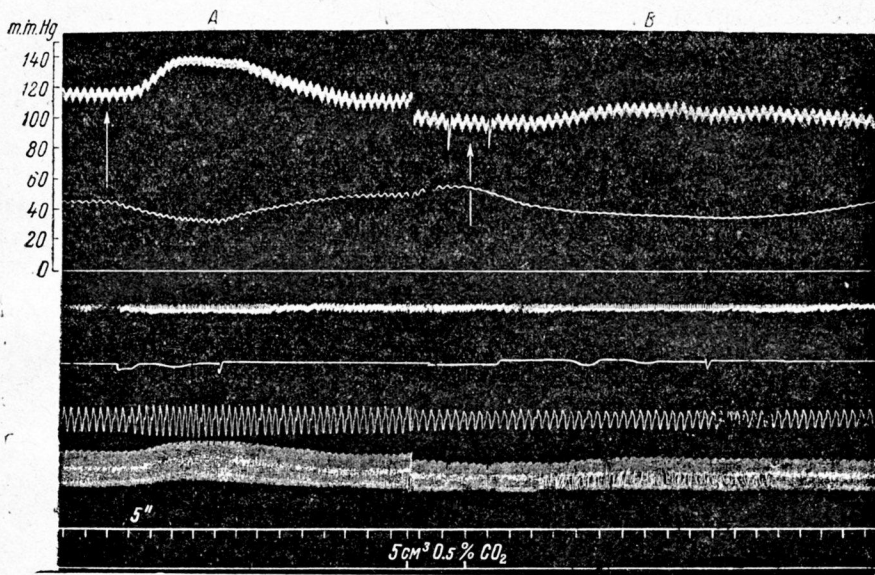


Рис. 8. Опыт 10.I.1939 г. Кошка. Наркоз уретан. Слабая реакция со стороны дыхания и кровяного давления при пропускании раствора Тироде, насыщенного CO_2 , после предварительной обработки новокаином (0,5%). А — реакция до обработки новокаином, В — после обработки новокаином

вокаина (0,5%). После новокаина реакция или совершенно исчезала, или очень сильно ослаблялась. Отмывание новокаина возвращало рецепторам все их функциональные особенности. Разумеется, это можно оценить только как доказательство прямого влияния CO_2 на рецепторы (рис. 8).

Весь приведенный материал показывает, что в селезенке и в кишечнике мы, вероятно, имеем органы, принимающие деятельное участие в регуляции кровообращения путем реакции рецепторов на химические изменения состава крови и, в частности, на CO_2 .

Сравнивая действие CO_2 на рецепторы селезенки и кишечника и на рецепторы *glomus caroticum*, мы должны отметить весьма большое сходство. Как с рецепторов *glomus*, так и с рецепторов селезенки углекислота вызывает повышение давления и рефлекторные изменения дыхания.

Как показывают дальнейшие наблюдения, промывание селезенки и кишки атропином совершенно не меняет ответа дыхания и кровяного давления на CO_2 . Это то же самое, что недавно наблюдал С. Н. Асратян, исследовавший рецепторы *glomus caroticum*. Мы могли также отметить, что промывание сосудов селезенки никотином (1 : 100 000, 1 : 1 000 000) частично или целиком снимает реакцию рецепторов на

CO₂ (сравни по этому поводу с С. Н. Асратян 1. с.). Ни промывание кураре (1% раствор), ни промывание физостигмином (1 : 100 000) ничего не меняют в ответе рецепторов селезенки и кишки на CO₂. Здесь интересно отметить также следующее. Согласно данным Ttl. Bernthal, гипокапнический раствор, протекая через сосу́ды glomus, вызывает рефлекторно вазодилатацию сосудов тела животного.

Мы наблюдали в наших опытах, что при смене гиперкапнического раствора обычным, насыщенным O₂, происходит не только возврат к прежнему уровню, но и некоторое падение его. Это хорошо заметно на рис. 3. Мы пытались, кроме того, в специальных опытах проверить это обстоятельство. Опыты ставились таким образом, что через сосу́ды селезенки устанавливалась перфузия жидкости, предварительно прокипяченной, через которую тока CO₂ не устанавливалось. В определенный момент эта жидкость сменялась насыщенным O₂. Приблизительно в половине всех опытов (в 3 из 7) мы наблюдали незначительное падение давления, наступившее вслед за сменой исходного раствора насыщенным O₂.

Если пропускать через сосу́ды селезенки раствор, насыщенный CO₂, продолжительное время, то приблизительно через 3—2,5 минуты происходит адаптация и кровяное давление и дыхание возвращаются к исходной величине.

Приведенный в этом сообщении экспериментальный материал дает возможность заключить, что ткани селезенки и кишечника так же снабжены рецепторами, реагирующими на присутствие CO₂, как и ткани каротидного и аортального клубочков.

Этим самым подчеркивается, что свойство рецепторов воспринимать избыток CO₂ или недостаток O₂ не есть особенность только специальной ткани наподобие ткани glomus caroticum, а, повидимому, есть свойство, общее большинству тканей. В дальнейших сообщениях мы приведем данные и о других органах, подтверждающие это наше положение.

Мы не можем сейчас высказаться определенно о месте расположения рецепторов и их характере.

Мы только хотели бы подчеркнуть, что, по нашему мнению, сейчас уже можно с определенностью говорить о том, что свойство воспринимать химические раздражения связано с тканями, а не с сосудистой стенкой. На примере sinus caroticus мы видим отчетливое разграничение хеморецепторов и барорецепторов. Сосуды располагают системой барорецепторов, являющихся основой мощных рефлекторных изменений просвета сосудов. В первом сообщении мы сделали попытку выяснить роль и значение некоторых из них. Характер рефлекторного ответа кровяного давления при изменении давления в сосудах кишечника или селезенки совершенно отличен от того, который мы наблюдаем при исследовании действия CO₂. Нам удавалось получать эффекты от химических раздражений только тогда, когда вещество достигало капиллярной сети. С точки зрения значения описанных в этом сообщении реакций в общих процессах регуляции мы должны указать, что, вероятно, оно подобно роли, выполняемой glomus caroticum. Разница должна заключаться в степени чувствительности.

Во всяком случае, крайне интересным представляется тот факт, что CO₂ в ее действии на рецепторы таких, казалось бы, далеких от дыхания органов, как кишечник и селезенка, способна вызвать комплекс явлений, весьма напоминающий явления при асфиксии или вдыхании углекислоты целым организмом.

Нам кажется, что в случае подтверждения широкого распространения рецепторов должны будут подвергнуться изменению наши взгляды на

ответ организма на введение извне различных веществ. В дальнейшем сообщении нами будут представлены данные о действии на рецепторы некоторых химических веществ.

ВЫВОДЫ

1. Изучалось влияние увеличения содержания CO_2 или недостатка O_2 в перфузионной жидкости (раствор Тироде, раствор Тироде + кровь) на рецепторы селезенки и кишечной петли, сохранявших с организмом только нервную связь.

2. Было показано, что при пропускании через сосуды селезенки и кишечной петли жидкости Тироде, насыщенной CO_2 , наступает значительное повышение кровяного давления, учащение и углубление дыхания и сокращение селезенки. При этом мускулатура селезенки (в меньшей степени мускулатура кишечника) возбуждается CO_2 .

3. Пропускание через сосуды селезенки и кишечной петли жидкости Тироде, лишенной O_2 и CO_2 , также вызывает повышение давления крови и учащение и углубление дыхания, но в меньшей степени, чем при пропускании жидкости, насыщаемой CO_2 .

4. Намеренное подщелачивание (до $\text{pH} = 7,7$) жидкости Тироде, насыщенной CO_2 , не уничтожает и почти не снижает рефлекторного ответа дыхания и кровяного давления.

5. Щелочная жидкость ($\text{pH} = 8,5$), насыщенная кислородом, не вызывает рефлекторных изменений дыхания и кровяного давления, но вызывает энергичное сокращение селезенки.

6. Пропускание через сосуды селезенки смеси, состоявшей из 2 частей крови и $1-1\frac{1}{2}$ частей жидкости Тироде, насыщаемой CO_2 , также вызывает повышение кровяного давления, учащение и углубление дыхания.

7. Удалось получить рефлекторные изменения дыхания и кровяного давления в условиях перекрестного кровообращения, когда селезенка или кишечная петля снабжалась кровью другого животного, подвергавшегося асфиксии. Это обстоятельство указывает на сравнительно высокую чувствительность рецепторов и возможную роль их в нормальных физиологических регуляциях.

8. На основании данных, имеющихся в литературе, можно полагать о близком сходстве в строении рецепторов каротидного клубочка и описываемых нами рецепторов в селезенке и кишечнике.

9. На этом основании можно предположить, что все ткани в той или иной мере наделены рецепторами, чувствительными к химическому раздражению, каким является CO_2 , и что хеморецепция представляет собой наиболее общее свойство рецепторов внутренних органов.

10. Пропускание через сосуды селезенки и кишечной петли кураре, атропина и физостигмина не изменяет рефлекторной реакции дыхания и кровяного давления в ответ на раздражение CO_2 . Пропускание новокаина и никотина полностью или в значительной степени снимает раздражающее рецепторы действие CO_2 . Наблюдения в отношении физостигмина, атропина, новокаина и никотина совершенно совпадают с наблюдениями других авторов, сделанными над рецепторами *glomus caroticum*.

11. Углекислота оказывает прямое возбуждающее влияние на гладкую мускулатуру селезенки и кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быков К. М., Павловское чтение, 1939 г., Арх. биол. наук, XLVIII, 278, 1937.
2. Конради Г. П. и З. В. Бебешина, Арх. биол. наук, XXXVI, 2, 243, 1935.
3. Erringer, Papp und Schwarz, цитир. по Конради и Бебешинной.

4. Гальперин С. И. и Прибыткова Г. Н., Опыт иссл. нервно-гум. связей, III, 87, 1937.—5. Конради Г. П. и Бебешина З. В., Арх. биол. наук, XXXIV, 5—6, 579, 1934.—6. Ушаков В. Г., Труды V Пироговского съезда, СПб, I, 210, 1894.—7. Heger P., Beitr. Physiol. C. Ludwig gew., S. 193, 1887.—8. Delezenne C. R., Acad. de Sc., 125, 700, 1897.—9. Кузнецов А. И., Закусов В. В., Полянов Н. Г. и Аничков С. В., Физиол. журн. СССР, 21, 809, 1936.—10. Сабинский, Арх. суд. мед. и общ. гигиены, кн. 1, ч. II, стр. 56, 1865.—11. Сеченов И. М., Физиол. нервн. системы, стр. 343, 1866.—12. Roy, Journ. of Physiol., III, 203, 1890—1892.—13. Горяев Н. К. Дисс., Казань, 1910.—14. Булгак, Дисс., Москва, 1872.—15. Bochefontaine, Arch. de Physiol. norm. et pathol., I, 698, 1874.—16. Эрикссон, Дисс., СПб, 1900.

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE REZEPTOREN EINIGER INNEREN ORGANE

MITTEILUNG II. DER EINFLUSS VON KOHLENSÄURE UND VON SAUERSTOFF- MANGEL AUF DIE REZEPTOREN DER MILZ UND DES DARMS

von W. N. Tschernigowsky

Aus der Abteilung für allgemeine Physiologie (Vorstand:
Prof. K. M. Bykow) der Leningrader Filiale des WIEM

Verfasser untersuchte in Experimenten an Katzen in Urethan-Narkose den Einfluss von CO₂, Anoxämie und Änderungen des pH der Perfusionsflüssigkeit auf die Rezeptoren der Milz und der Darmwand.

Sowohl die Milz wie die Darmschlinge wurden nur durch ihre neurale Bahnen mit dem Organismus in Verbindung gelassen. Durch die Gefäße der Organe wurde Tyrode'sche Lösung geleitet. Es wurde gezeigt, dass die Durchströmung mit CO₂ gesättigter Tyrode-Lösung, oder mit einer gleichfalls CO₂ gesättigten Mischung von 2 Teilen Blut mit 1—1½ Teilen Tyrode-Lösung, reflektorischen Anstieg des Blutdrucks, Beschleunigung des Herzschlags, Zunahme der Atemfrequenz und -tiefe verursacht. Durch Verschiebung der pH der mit CO₂ gesättigten Flüssigkeit bis an die Alkalitätsgrenze (von 5,7 auf 7,7) wird die reflektorische Kreislauf- und Atmungsreaktion nicht wesentlich beeinflusst. Durch alkalische Reaktion der Tyrode-Lösung (pH 8,0) werden die Rezeptoren nicht erregt.

Anoxische Flüssigkeit (mit Stickstoff durchperlte Tyrode-Lösung) veranlasst ebenfalls einen Blutdruck- und Kreislaufreflex, aber in bedeutend schwächerem Mass als die mit CO₂ gesättigte Lösung. Bei Durchleitung der mit CO₂ gesättigten Lösung erfolgt in den meisten Fällen energische Kontraktion der Milz und Anregung der Motorik der isolierten Darmschlinge. Ähnliche Kontraktion der Milz erfolgt auch bei Durchleitung stark alkalischer Perfusionsflüssigkeit (pH 8,5). Einen reflektorischen Einfluss auf die Atmung und den Kreislauf hat die alkalische Lösung nicht. Durch Perfusion mit Novokain und Nikotin wird die Erregbarkeit der Rezeptoren stark vermindert, oder vorübergehend aufgehoben. Durchspülung mit Atropin, Physostigmin oder Kurare verändert die Reaktion der Rezeptoren nicht. In dieser Hinsicht verhalten sich die Rezeptoren der Milz und der Darmschlinge ähnlich wie die Rezeptoren des *Glomus caroticum*.

Die experimentellen Befunde veranlassen zu der Annahme, dass die Rezeptoren der Milz eine ähnliche Rolle ausüben wie die Rezeptoren des *Glomus caroticum*. Es liegen Anhaltspunkte vor dafür, dass die Rezeptoren auf physiologische Schwankungen der CO₂-Spannung im Blut ansprechen, denn es gelang, in Versuchen mit gekreuztem Kreislauf Änderungen der Atmung des Rezipienten durch Asphyxie des Spenders auszulösen.

О ДЕЙСТВИИ ТЕРМИЧЕСКИХ РАЗДРАЖЕНИЙ НА СЕЛЕЗЕНКУ

В. Н. Черниговский и Х. Б. Кельман

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

Поступила в редакцию 13.VIII.1939 г.

Вопросу о влиянии на селезенку различных раздражителей в физиологической литературе уделено достаточно внимания. Roy (1), Тарханов (2), Горяев (3) и другие подробно исследовали влияние раздражения нервов самой селезенки, а также раздражения чувствующих нервов на ее объем.

Эмоциональные воздействия были исследованы Barcroft (4), Hargis and Mann (5). Corbeil and Baldes (6) исследовали значение звуковых раздражений. Влияние коры больших полушарий изучалось К. М. Быковым (7) и в дальнейшем Х. Б. Кельман (8).

О возможности прямого и непрямого действия температуры на объем селезенки мы находим указания прежде всего у Barcroft (9). Первые наблюдения были сделаны им в экспедиционных условиях. Проведенные впоследствии в тепловой камере эксперименты подтвердили, что общее нагревание всего организма вызывает сокращение селезенки.

В дальнейшем Парин и Черниговский (10) исследовали реакцию селезенки на местное нагревание или охлаждение небольших участков кожи, удаленных от селезенки (ухо, бедро, спина). Было обнаружено, что тепло, примененное местно, вызывает или сокращение селезенки, или углубление и увеличение ритма ее сокращений.

Местное применение холода или не давало реакции, или вызывало ослабление собственных ритмических сокращений селезенки.

Впоследствии J. Barcroft and Elliott (11) вновь подвергли вопрос исследованию, сделав попытку изучить прямое действие холода или тепла на селезенку. Опыты ставились на собаках с селезенкой, выведенной на кожу по методу J. Barcroft.

К поверхности селезенки прикладывались компрессы, смоченные горячей (температура 59—65°) или холодной водой. Опыты не дали определенных результатов.

Поместив животных в тепловую камеру (температура +47 — 54,5° или 0°), авторы таким путем пытались решить вопрос о характере прямого действия тепла или холода на селезенку.

В тепловой камере у двух собак они наблюдали расширение селезенки, а у одной сокращение. Холод вызывал уменьшение объема селезенки.

Отсутствие точной регистрации изменений объема селезенки, а также неопределенность самого воздействия и невозможность его градуировки (прикладывание постепенно охлаждающегося компресса) не могли способствовать правильному решению вопроса.

Трудно также согласиться с тем, что при помещении животного в тепловую камеру изменения объема селезенки происходят только потому, что тепло или холод действуют на селезенку, в то время как вся остальная поверхность кожи остается вне реакции.

Столкнувшись с вопросом об interoцептивной функции селезенки, выведенной под кожу по методу К. М. Быкова, мы убедились, что, применяя тепло или холод как раздражители, невозможно отдифференцировать их действие на селезенку от действия на кожу.

Полученная реакция селезенки на тепло (сокращение) оказалась крайне нестойкой.

Мы решили поэтому в острых опытах подвергнуть этот вопрос исследованию, применив точную объективную регистрацию.

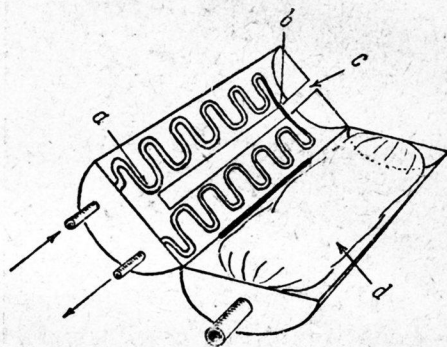
МЕТОДИКА

Все наши опыты были поставлены на собаках. За исключением небольшой части опытов, проведенных на децеребрированных животных, все остальные были проведены на собаках под морфинно-уретановым наркозом.

Животное во время опыта обогревалось электрической грелкой. Регистрировались дыхание, кровяное давление и изменения объема селезенки.

Регистрация изменений объема селезенки велась с помощью металлического онкографа, применявшегося Горяевым и другими исследователями. Для осуществления локального нагревания селезенки, возможности его градуировки и одновременной регистрации изменения объема селезенки одним из нас (В. Н. Черниговский) онкограф был видоизменен.

Рис. 1. Схематическое изображение прибора для одновременного нагревания селезенки и регистрации изменений ее объема. *a* — стеклянный плоский змеевик; *b* — резиновая трубка, соединяющая две половины змеевика; *c* — щель в стенке онкографа, через которую пропускается брыжейка селезенки; *d* — кондом, наполненный водой, — часть прибора, воспринимающая изменения объема селезенки,



Внутри онкографа были расположены стеклянные плоские змеевички таким образом, чтобы селезенка своей нижней поверхностью плотно прилегала к ним. Выгнутые по кривизне металлической стенки онкографа, они занимали очень мало места, не нарушали кровообращения в селезенке и регистрации изменений ее объема и при достаточной густоте изгибов охватывали необходимую площадь органа.

Верхняя поверхность селезенки прилегала плотно к кондому, наполненному водой и соединенному с капсулой Маррея.

Через змеевики пропускалась вода нужной температуры. Во избежание потерь тепла между змеевиками и прилегающей к ним стенкой онкографа прокладывались пластинки асбеста.

Температура контролировалась термометрами, расположенными в бутылки с водой вблизи онкографа по ходу жидкости. Было исследовано действие температуры в пределах от $+5$ до $+46^\circ$.

Схематическое изображение онкографа представлено на рис. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Типичная реакция селезенки на локальное нагревание представлена на рис. 2. Типичная реакция на охлаждение представлена на рис. 3. На кимографе, представленном на рис. 2, отчетливо видно, что после начального небольшого сокращения селезенки развивается в течение нескольких десятков секунд значительное увеличение объема ее. Постепенная замена высокой температуры исходной ведет к возврату селезенки к первоначальному объему. В случае применения холода наблюдается уменьшение объема селезенки (рис. 3).

Начальное непродолжительное сокращение селезенки при воздействии тепла связано с тем, что вода, находящаяся в змеевиках до начала про-

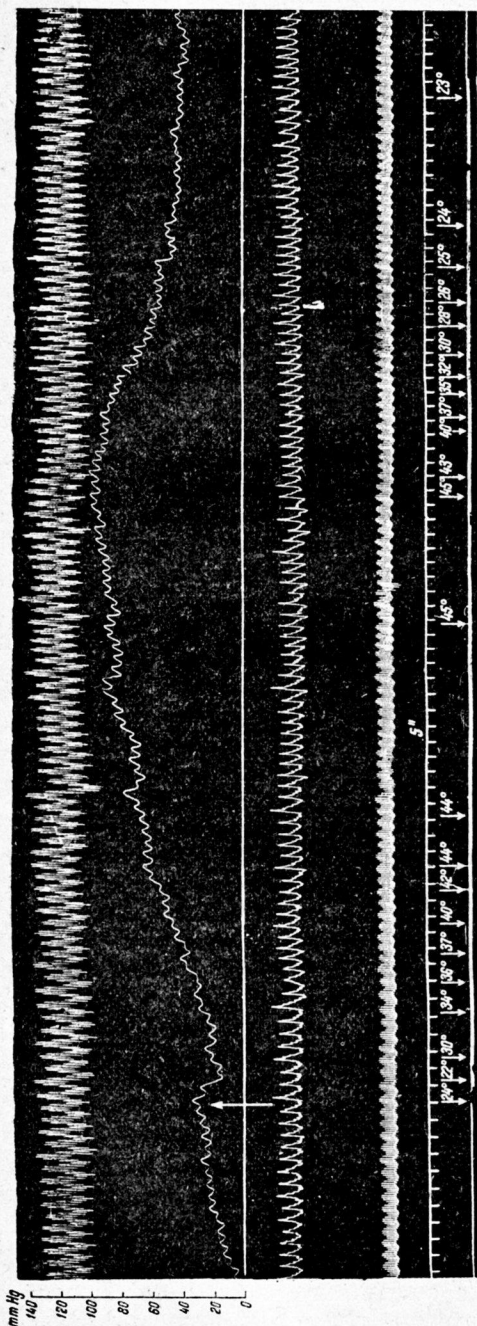


Рис. 2. Опыт 15.IX.1938 г. Собака. Вес 16 кг. Наркоз морфин + уретан. Действие температуры на селезенку. Видно, что нагревание вызывает расширение, а охлаждение — сокращение селезенки. Сверху вниз: запись кровяного давления в art. carotis comp. (ртутный манометр), запись объема селезенки, запись дыхания. Кровяное давление в art. carotis comp. (тонометр). Время 5 минут.

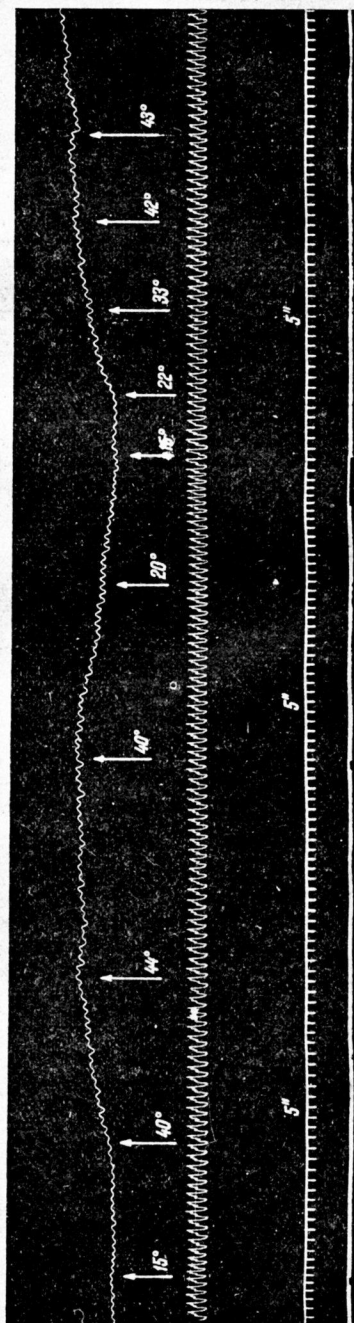


Рис. 3. Опыт 28.IX.1938 г. Собака, Вес 11 кг, Наркоз морфин + уретан. Действие холода на селезенку. На киннограмме представлена только онкограмма селезенки

пускания, приобретает температуру тела. В то же время вода в каучуковых трубках, идущих от сосуда, охлаждается. В начале пропускания «горячая» вода змеевиков на короткое время сменяется холодной, это и вызывает сокращение селезенки.

Полученные нами как для холода, так и для тепла записи были совершенно однотипны. Ни в одном опыте тепло не вызывало сокращения, а холод — расширения селезенки.

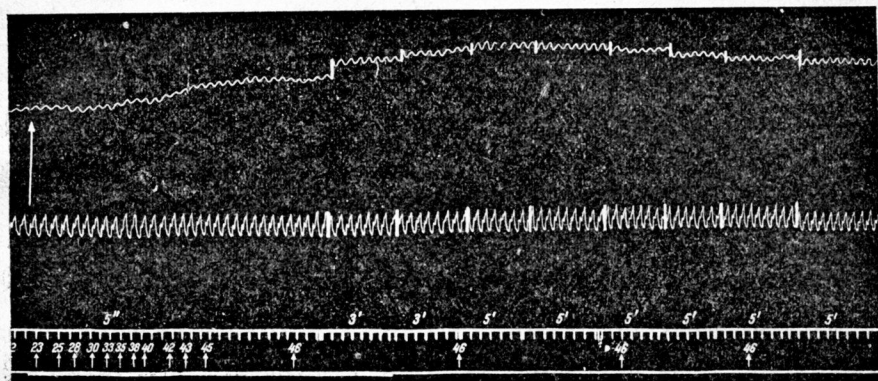


Рис. 4. Опыт 21.IX.1938 г. Собака. Вес 12 кг. Наркоз морфин + уретан. Постепенное уменьшение объема селезенки, несмотря на продолжающееся термическое раздражение прежней интенсивности. Запись объема селезенки производится через каждые 5 минут. Сверху вниз: объем селезенки, дыхание. Время 5 минут, отметка раздражения

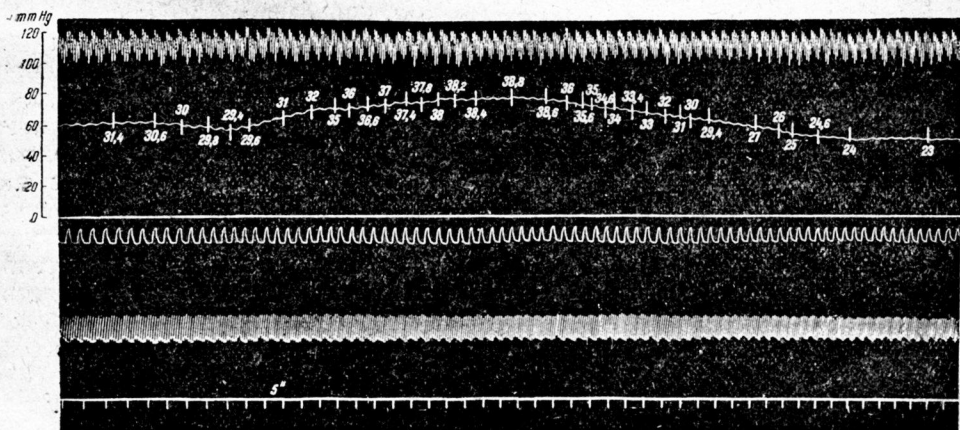


Рис. 5. Опыт 21.II.1939 г. Собака. Вес 8 кг. Наркоз морфин + уретан. Влияние на объем селезенки физиологических колебаний температуры. Видно, что разница в $0,2^\circ$ уже оказывает действие на селезенку. Порядок записи тот же, что и на рис. 1. Цифры — температура в градусах С

У децеребрированных животных наблюдается такая же реакция селезенки, как и у животных, у которых операция производилась под морфинно-уретановым наркозом.

Реакция селезенки на холод и на тепло может быть вызвана в течение опыта многократно, причем нельзя отметить ослабления реакции при повторении раздражений.

— Однако если пропусканием теплой воды вызвать расширение селезенки и затем еще некоторое время (10—15—20 минут) продолжать пропускать ее, то селезенка обнаруживает тенденцию вернуться к прежнему своему объему.

Один из таких опытов представлен на рис. 4. То же самое получается и при охлаждении.

Примененное нами в опыте, представленном на рис. 2, температурное воздействие, конечно, лежит выше границ температурных колебаний, возможных в физиологических условиях. Было интересно выяснить, на какую величину нужно изменить температуру воды для того, чтобы произошли заметные сдвиги в объеме селезенки. В опыте, представленном на рис. 5, выписаны цифры температурных колебаний прямо возле записи объема селезенки. Колебания температуры учитывались в пределах $0,2^\circ$.

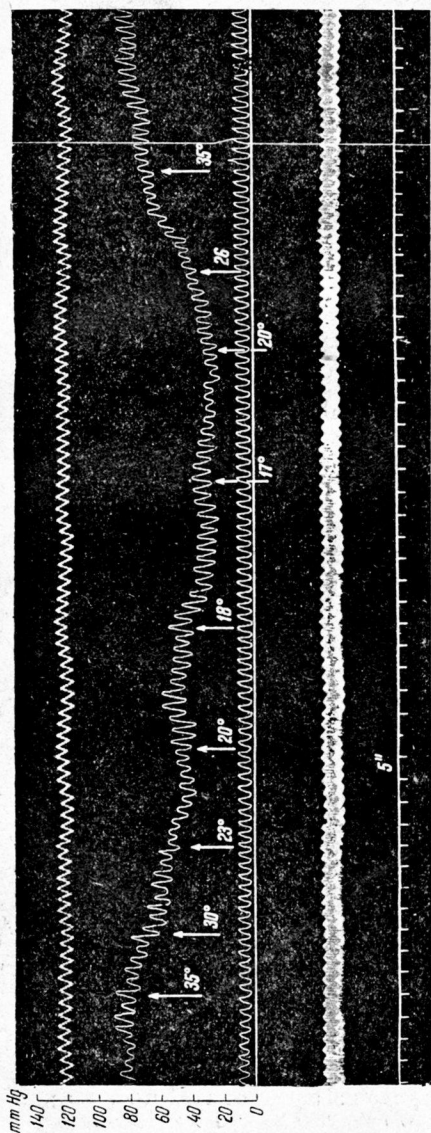
Из приведенной записи хорошо видно, что селезенка реагирует на сдвиги температуры в пределах двух десятых градуса. Увеличение или уменьшение температуры в этих пределах вызывает тотчас же соответствующую реакцию селезенки. Можно полагать поэтому, что селезенка чувствительна к изменениям температуры в пределах физиологических колебаний.

Весь приведенный материал не оставляет сомнения в том, что нормально иннервированная селезенка изменяет свой объем при термических раздражениях. В наблюдениях, цитированных выше, Barcroft and Elliot на основании опытов на денервированной селезенке приходят к заключению, что реакция на тепло осуществляется по преимуществу нервным путем, а реакция на холод — по преимуществу гуморальным.

В ряде опытов мы также изучили реакцию селезенки на тепло и холод до и после денервации ее. Денервация достигалась путем перерезки всех видимых глазом нервных волокон с последующей обработкой мелких сосудов хилуса селезенки 5% раствором карболовой кислоты.

Как это можно видеть на рис. 6, денервация не вносит качественных изменений в ответ селезенки на тепло и холод.

Рис. 6. Опыт 27.II.1939 г. Собака. Вес 11 кг. Наркоз морфин + уретан. Селезенка денервирована. Реакция денервированной селезенки на тепло и холод. Порядок записи тот же, что и на рис. 1



• Можно отметить, что колебания объема селезенки после денервации более значительны. Это зависит, возможно, от того, что в резуль-

тате денервации сосудистые стенки, как и мускулатура селезенки, теряют центральный тонус.

Следовательно, в наших опытах мы не могли отметить закономерностей в реакции на тепло и холод после денерваций, описанных Barcroft and Elliot.

За счет каких элементов — сосудов или гладких мышц капсулы и трабекул — развиваются реакции сокращения и расслабления селезенки при действии тепла и холода?

Наши наблюдения не могут дать вполне определенный ответ на этот вопрос. Надо полагать, что в реакции на тепло и холод, как и в других случаях изменения объема селезенки, участие в реакции принимают и гладкие мышцы сосудов, и гладкая мускулатура самой селезенки.

ВЫВОДЫ

1. В ответ на местные термические раздражения, осуществляемые с помощью локального нагревания или охлаждения самой селезенки, изменяется ее объем.

В ответ на повышение температуры селезенка увеличивает свой объем; при понижении температуры объем селезенки уменьшается.

2. Селезенка реагирует изменением объема и на физиологические (в пределах $0,2-0,4^{\circ}$) колебания температуры.

3. Реакция селезенки на термические раздражения не меняется после ее денервации. Это одинаково касается и тепла, и холода.

4. Селезенка не обнаруживает адаптации к повторным раздражениям, но при длительном тепловом и холодном раздражении объем ее после достижения известного maximum или minimum, несмотря на термическое раздражение прежней силы, обнаруживает наклонность к возвращению к исходной величине.

5. Указанные в п. 1 изменения селезенки протекают без изменений дыхания и кровяного давления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roy, Journ. of Physiol., 3, 1881.— 2. Tarchanoff, Pflüg. Arch., 8, 1874.— 3. Горяев Н. К., Дисс., Казань, 1910.— 4. Barcroft I., Journ. of Physiol., 68, 1930.— 5. Hargis and Mann, Am. Journ. Physiol., 80, 1925.— 6. Corbeil K. and Baldes, Am. Journ. Physiol., 91, 1930.— 7. Быков К. М. и Горшков М., Вестник хирургии, 80 и 81, 1932.— 8. Кельман Х. Б., Опыт исследования нервно-гуморальных связей, Сборник 3, под редакцией К. М. Быкова.— 9. Barcroft I., Ergebn. physiol., 25, 1925.— 10. Парин В. В. и Черниговский В. Н., Физиол. журн. СССР, XX, 4, 1936.— 11. Barcroft I. and Elliot, Journ. of Physiol., 87, 1936.

ÜBER DEN EINFLUSS THERMISCHER REIZE AUF DIE MILZ

von V. N. *Tschernigowsky* und Ch. B. *Kellman*Aus der Abteilung für allgemeine Physiologie (Vorstand:
Prof. K. M. Bykow) der Leningrader Filiale des VIEM

Verfasser untersuchten in akuten Versuchen an Hunden den Einfluss lokaler Erwärmung oder Abkühlung der Milz auf das Volumen dieses Organs.

Zur Erwärmung oder Abkühlung wurden kleine Glasschlangen verwendet, die im Onkographen als Unterlage für die Milz dienten.

Es konnte gezeigt werden, dass das Volumen der Milz durch Erwärmung vergrößert, durch Abkühlung verkleinert wird. Diese Reaktion wird durch Entnervung der Milz nicht wesentlich beeinflusst. Änderungen des Milzvolumens treten auch bei physiologischen Temperaturschwankungen auf ($0,2-0,4^{\circ}$); an der Reaktion sind offenbar sowohl die Gefäße der Milz wie ihre glatte Muskulatur beteiligt. Die thermische Reizung kann mehrfach wiederholt werden, wobei keine wahrnehmbaren Adaptationerscheinungen seitens der Milz auftreten. Bei anhaltender thermischer Einwirkung kann aber die maximale erreichte Reaktion nicht dauernd (mehr als 10—15 Minuten lang) aufrechterhalten werden, und das Milzvolumen strebt auf den ursprünglichen Wert zurückzukehren.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ВОЗНИКНОВЕНИЯ В СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЕ ВАЗОМОТОРНОЙ И «АДАПТАЦИОННО-ТРОФИЧЕСКОЙ» ФУНКЦИИ СИМПАТИКУСА В ОНТОГЕНЕЗЕ

И. А. Аршавский

Из лаборатории экспериментальной возрастной физиологии и патологии (зав.—проф. И. А. Аршавский) ВИЭМ

Поступила в редакцию 23.II.1938 г.

Исследованиями нашей лаборатории установлено, что иннервационные механизмы слюнной железы в процессе онтогенеза возникают в следующей последовательности. С первого дня рождения на слюнной железе может быть обнаружена уже функционирующая хордальная иннервация, играющая роль эксцитаторного механизма или механизма окончательного осуществления реакции. Симпатическая иннервация, определяемая в литературе как трофическая или адаптационно-трофическая, имеющая для слюнной железы значение механизма качественной подготовки реакции, вступает в работу лишь на 30—40-й день жизни щенка [И. А. Аршавский и А. П. Крючкова (1), А. П. Крючкова (2, 3)]. В этих исследованиях нами было обнаружено, что то типичное действие симпатикуса, которое у взрослого животного выражается прежде всего в изменении качественного состава слюны, сецернируемой в ответ на раздражение *chorda tympani*, совершенно отсутствует у щенят в возрасте до 30—40-го дня. Не обнаруживая влияния на метаболизм железы и тем самым на выработку специфических продуктов железистого секрета, раздражение симпатикуса в только что упомянутом возрасте оказывается небезразличным в отношении количественной стороны секреции, возбуждаемой раздражением *chorda tympani*. По ходу этих наблюдений А. П. Крючковой было подмечено, что предшествующее раздражение периферического отрезка симпатикуса в некоторых опытах заметно уменьшает величину последующей хордальной секреции.

R. Heidenhain (4) обнаружил прямую зависимость между величиной секреции и величиной кровоснабжения железы. Сжимая соответственные сосуды, несущие кровь к железе, Гейденгайн обнаружил, что степень уменьшения секреции находится почти в прямой зависимости от степени ограничения кровоснабжения железы. Позднее R. Gesell (5) обнаружил прямую зависимость между величиной кровоснабжения подчелюстной железы и величиной секреторной реакции.

В обычных условиях кровоснабжение железы ограничивается вазоконстрикторным действием со стороны симпатикуса. Факт этот на взрослых животных был установлен Cl. Bernard (6), особенно подробно изучен Langley (7), затем R. Burton-Opitz (8). Подметив, что раздражение симпатикуса является небезразличным в отношении величины последующей хордальной секреции, мы, естественно, стали перед вопросом, что вазомоторная функция симпатикуса, возможно, предшествует той функции симпатикуса, которую можно обозначить механизмом качественной подготовки секреторной реакции того или иного значения.

В настоящей работе была поставлена задача установить, не возни-

кает ли вазомоторная функция симпатикуса в процессе онтогенеза много раньше так называемой «трофической» функции симпатической иннервации слюнной железы.

МЕТОДИКА

Острые опыты были поставлены на 14 собаках, из них 3 взрослых и 11 щенят в возрасте от 6 дней и выше. Наркоз эфирный на щенятах раннего возраста и морфинно-эфирный — с полутора-двухмесячного возраста. В целях обнаружения и учета вазомоторных влияний со стороны симпатикуса мы пользовались регистрацией венозного оттока из слюнных желез. С этой целью в *v. jugularis externa* в месте ее образования из *v. maxilaris ext.* и *v. maxilaris interna* вставлялась канюля, предварительно парафинированная. *V. facialis* примерно в месте перехода ее в *v. maxilaris externa* перевязывалась. Это делалось с целью ограничить по возможности венозный отток, главным образом через вены слюнных желез. Взятый на лигатуру перерезанный п. *vagosympathicus* помещался в погружные электроды. Чтобы исключить рефлекс с вагуса, последний перерезался в области *gangl. nodosum*. Раздражение производилось с помощью индукционного тока (частота 30—40 в 1 секунду). В некоторых опытах учитывалась зависимость венозного оттока от раздражения *chorda tympani*. Величина венозного оттока и зависимость последнего от раздражения нервов регистрировалась подсчетом количества оттекающих капель крови за 1 минуту с помощью секундомера. Ввиду методической трудности регистрации венозного оттока у маленьких щенят с помощью специальных каплеписцев в отдельных опытах мы регистрировали количество оттекающих капель отметчиком времени, замыкаемым соответственно числу капель нажатием от руки на ключ Гельмгольца.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В опытах на взрослых собаках мы подтвердили цитированные, хорошо известные в литературе данные, согласно которым раздражение симпатикуса обуславливает сужение сосудов слюнной железы. У взрослой собаки интервал между последовательно оттекающими каплями составляет 0,5—1,0 секунды. При раздражении симпатикуса количество оттекающих за 1 минуту капель уменьшается. В отдельных опытах интервал между каплями увеличивается до 3 секунд и даже до 4 секунд. При раздражении барабанной струны венозный отток превращается в непрерывную струю, цвет оттекаемой крови делается алым.

Кривая на рис. 1 позволяет видеть обычный эффект от раздражения симпатикуса на величину венозного оттока крови из слюнной железы. Количество оттекаемых капель во время раздражения уменьшается.

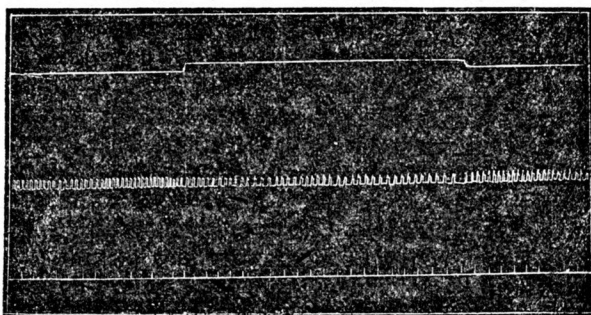


Рис. 1. Взрослая собака. Нижняя линия — время, регистрируемое часами Макс. Средняя линия — регистрация числа оттекающих капель с помощью отметчика времени. Верхняя линия — отметка начала и продолжительности раздражения симпатического нерва

В опытах на 11 щенятах во всех случаях без единого исключения мы обнаружили типичную вазоконстрикцию при раздражении симпатикуса, обычную и характерную для взрослых животных.

У щенят в возрасте до $1\frac{1}{2}$ месяцев величина венозного оттока крови много ниже сравнительно со взрослыми. Интервал между последовательно оттекающими каплями колеблется от 2 до 4 секунд. При раздражении симпатикуса венозный отток замедляется. При этом интервал между каплями в отдельных опытах может увеличиться до 10 и в отдельных случаях даже до 20 секунд. Такое резкое замедление может служить поводом к начинающемуся свертыванию крови. По прекращении раздражения симпатического нерва первоначальная величина венозного оттока восстанавливается не во всех случаях. При раздражении барабанной струны величина венозного оттока увеличивается. Интервал между каплями может уменьшиться до 1 секунды. Рис. 2 иллюстрирует кривую, полученную на щенке 8 дней.

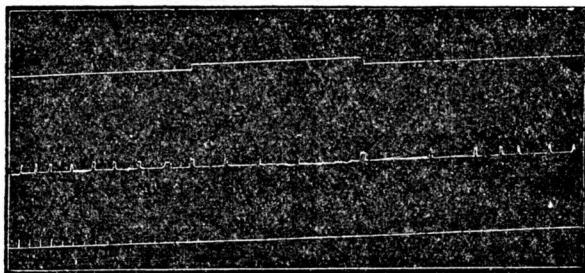


Рис. 2

Кривая позволяет видеть типичную вазоконстрикцию, присущую раздражению симпатического нерва. Количество капель, оттекающих из вены за время раздражения, резко уменьшается. В наших опытах самый молодой щенок имел 6-дневный возраст. Мы не считали необходимым брать для настоящих опытов щенят еще более раннего возраста, поскольку из наблюдений стало совершенно очевидным, что типичное сосудосуживающее влияние симпатикуса возникает в онтогенезе много раньше (за месяц и больше) той функции симпатикуса, которая находит свое отражение в изменении метаболизма или функционального состояния железы. Таким образом, в процессе онтогенеза последовательно возникают вначале вазомоторная функция симпатикуса и лишь много позднее та функция симпатикуса, которая со времен Гейденгайна известна как трофическая и которую мы в предыдущих работах обозначали как механизм подготовки качественной стороны секреторной реакции.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данные, изложенные в настоящей работе, надо полагать, имеют два значения.

Предыдущими исследованиями нашей лаборатории было установлено, что симпатическая иннервация скелетной мускулатуры возникает в возрасте между 14-м и 20-м днем жизни щенка [И. А. Аршавский и В. Д. Розанова (9), В. Д. Розанова (10), И. А. Аршавский и И. В. Малкиман (11)]. Идущие в составе одного и того же симпатического ствола волокна, регулирующие метаболизм слюнной железы, начинают функционировать в возрасте около $1\frac{1}{2}$ месяцев (1, 2, 3), между тем как волокна, регулирующие просвет сосудов этой же железы, начинают функционировать почти с первых же дней жизни щенка. Согласно этим данным, симпатическая нервная система начинает функционировать на определенном этапе онтогенеза не в виде целостной системы, не во всех ее звеньях одновременно.

Отдельные звенья симпатической нервной системы в процессе онтогенеза включаются в специфическую для них функцию одновременно, в определенной последовательности, на разных этапах индивидуального развития животного.

Второе значение наших данных имеет отношение к пониманию природы действия симпатических волокон, регулирующих качественный состав слюноотделения. Heidenhain (12) полагал, что влияние симпатикуса на метаболизм слюнной железы является прямым, непосредственно сказывающимся на железистых клетках, отсюда квалификация его как трофического нерва. Против гейденгайновской теории слюноотделения резко возражали J. Langley (13), а затем A. I. Carlson (14). Последние авторы полагают, что так называемая трофическая функция симпатикуса обязана своим происхождением его вазоконстрикторному действию. Согласно Langley и Carlson, увеличение плотного остатка в слюне обусловлено ухудшением метаболизма железы вследствие резкого ограничения ее кровоснабжения.

Наши данные представляют собой как бы чистый опыт, позволяющий видеть независимость вазоконстрикторной функции симпатикуса и той его функции, которая выражается в регуляции метаболизма железы. В возрасте щенят до 1½ месяцев, несмотря на резко выраженное вазоконстрикторное действие симпатикуса, содержание органических веществ в слюне от этого не увеличивается. Лишь начиная с полуторамесячного возраста к вазоконстрикторной функции симпатикуса присоединяется независимая от нее функция симпатических волокон, которая имеет отношение к выработке специфических органических продуктов железистого секрета. В этом смысле наши данные подтверждают представления, первоначально высказанные Гейденгайном.

ВЫВОДЫ

1. Вазоконстрикторная функция симпатикуса на слюнной железе возникает с первых дней жизни щенка.

2. В процессе онтогенеза вазоконстрикторная функция симпатикуса предшествует началу возникновения так называемой «трофической» (по Гейденгайну) функции, выражающейся в регуляции качественного состава слюноотделения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аршавский И. А. и Крючкова А. П., Физиол. журн. СССР, XXV, 208, 1938.—2. Крючкова А. П., см. в этом же выпуске ж-ла.—3. Крючкова А. П., Физиологич. журн. СССР, XXVII, стр. 366, 1939.—4. Heidenhain R., Studien des Physiol. Inst. zu Breslau, 4, 88, 1868.—5. Gesell R., Amer. Journ. Physiol., 47—54, 1918—1920.—6. Bernard Cl., C. r. l'Académie des Sciences, Paris, 46, 159, 1858.—7. Langley J., Journ. Physiol., 10, 304, 1889.—8. Burton-Opitz R., Amer. Journ. Physiol., 7, 435, 1902.—9. Аршавский И. А. и Розанова В. Д., Бюлл. эксп. биол. и мед., V, 136, 1938.—10. Розанова В. Д., Бюлл. эксп. биол. и мед., V, 139, 1938; Физиол. журн. СССР, XXV, 94, 1938.—11. Аршавский И. А. и Малкиман И. В., Бюлл. эксп. биол. и мед., V, 142, 1938.—12. Heidenhain R., Pflüg. Arch., 17, 1, 1878; Руководство физиологии Германа, СПб, 1886.—13. Langley J. a. Fletscher, Physiol. transaction, 180, 109, 1890.—14. Carlson A. I., Green I. R. a. Becht F. C., Amer. Journ. Physiol., 20, 180, 1907—1908.

THE SEQUENCE OF ARISAL, IN THE SALIVARY GLAND, OF THE VASOMOTOR AND THE TROPHIC-ADAPTIVE FUNCTION OF THE SYMPATHETIC NERVE IN THE COURSE OF ONTOGENESIS

by *I. A. Arshavsky*

Laboratory of Experimental Age Physiology and
Pathology (Head—Prof. I. A. Arshavsky),
VIEM, Moscow

It has been ascertained in former work from the author's laboratory that the sympathetic innervation of skeletal muscle arises, in the puppy, between the 14th, and 20th life-day.

The sympathetic fibres controlling the metabolism of the salivary gland begin to function about the age of 1½ months.

In the present work, effected on puppies, the author obtained evidence that the sympathetic fibres regulating the lumen of the blood vessels in the salivary gland begin to function almost from the very first life-days of the puppy. It follows from these data that the sympathetic nervous system does not begin to function as a physiological entity simultaneously in all links, but rather as a system the functions of which are developed in a definite sequence at different stages of the animal's individual development.

The author's data have a significant bearing on the question as to the nature of the sympathetic fibres controlling the qualitative composition of the saliva.

These data represent an experiment demonstrating the independence of the vasoconstrictor function of the sympathetic nerve and of its function in regulating the metabolism of the salivary gland (as first suggested by Heidenhain).

From these experimental data the author infers the following conclusions.

1. With respect to the salivary gland, the vasoconstrictor function of the sympathetic nerve arises in the first life-days of the puppy.

2. In the course of ontogenetic development the vasoconstrictor function of the sympathetic nerve precedes the establishment of its so-called «trophic» function (after Heidenhain), as manifested in the regulation of the qualitative aspect of salivary secretion.

ЯВЛЕНИЯ АН- И КАТЭЛЕКТРОТОНА НА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

И. А. Аршавский

Из лаборатории экспериментальной возрастной физиологии и патологии (зав.— проф. И. А. Аршавский) ВИЭМ

Поступила в редакцию 20.IV.1939 г.

В предыдущей работе (1) было обнаружено, что при слабой и редкой стимуляции вагусов в железе возникает состояние, которое характеризуется признаками анэлектротона. Если так, то нельзя ли думать, что оно может быть воспроизведено при условии, если мы будем альтерировать железу анодом постоянного тока. С другой стороны, если при сильной и частой стимуляции вагусов в железе возникает состояние, которое характеризуется признаками катэлектротона, то естественно попытка воспроизвести это состояние альтерацией железы катодом постоянного тока.

Вот та задача, которая была поставлена в настоящей работе.

Впервые L. Hergmann (2) и затем особенно настойчиво E. Hering (3) развивали теоретические представления, согласно которым катэлектротон сопряжен с диссимилиацией, выражением которой является электронегативность. Анаэлектротон сопряжен с ассимиляцией в нерве, выражением которой является электропозитивность. Представления эти не имели за собой точных экспериментальных данных и носили характер гипотетических соображений. Позднее I. Bernstein (4), R. Höber (5) и особенно U. Ebbecke (6) представили данные, согласно которым на катоде тканевая проницаемость увеличивается, поляризация снижается, электрическое сопротивление уменьшается. На аноде проницаемость тканевых мембран уменьшается, поляризация повышается, электрическое сопротивление увеличивается. В 1934 г. нами было установлено, что только что описанные изменения относятся не ко всей области катэлектротона или анэлектротона, а к точкам нерва, непосредственно лежащим под электродом. В субкатэлектротоническом участке сопротивление снижается, проницаемость увеличивается. В субанэлектротоническом участке сопротивление увеличивается, тканевая проницаемость уменьшается [И. А. Аршавский и О. Курмаев (7)]. G. Bishop and I. Erlanger (8) обнаружили, что в области анэлектротона рефрактерная фаза укорачивается, в области же катэлектротона она удлиняется.

Если действительно кат- или анэлектротон связан с определенными метаболическими изменениями в ткани, то железы, и, в частности, поджелудочная, являются чрезвычайно удобным объектом для анализа этого рода. Но чтобы этот анализ на железе был возможен, необходимо было решить два вопроса. Первый сводился к необходимости создания специального метода, который позволял бы нам производить наблюдение явлений электротона на железистом аппарате. Второй вопрос был связан с выбором соответственного показателя, который дал бы нам возможность судить об электротонических изменениях состояния поджелудочной железы.

МЕТОДИКА

Ввиду оригинальности предлагаемого метода исследования явлений электротона на железистом аппарате мы позволим себе остановиться на описании этого метода и обосновании его несколько подробнее.

Прежде всего остановимся на показателе, который служил нам для учета изменений в состоянии железы по поводу ан- или катэлектротона.

Мы не могли ограничиться учетом только количественной стороны секреции, изменения которой можно было бы ожидать вследствие электротонической альтерации железы. Учет только количественной стороны секреторной реакции не дал бы нам возможности выявить изменения в метаболизме железы, что для нас было самым существенным в настоящей работе.

В качестве показателя изменения функционального состояния железы, наступающего в результате электротонической альтерации, мы, наряду с учетом количественной стороны секреции, главное внимание сосредоточили на анализе качественного состава сецернируемого сока.

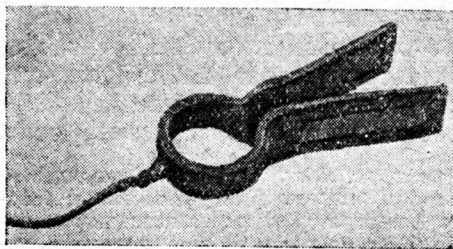
Опыт ставился следующим образом. Собаке в условиях морфинно-эфирного наркоза вставлялась канюля в проток поджелудочной железы. Для учета количественной стороны секреции канюля соединялась с регистратором (горизонтальным манометром, наполненным подкрашенной жидкостью). Через канюлю, вставленную в наружную яремную вену, вводился секретин. Порция сока, собранная в результате каждой инъекции секретина, подвергалась анализу на предмет определения процентного содержания органических веществ и золы. 0,6 см³ поджелудочного сока сливалось в пробирку, куда прибавлялось 50 мг свежеевзвешенного фибрина. Пробирка ставилась в термостат при 38°, и время переваривания фибрина являлось мерилom активности протеолитического фермента. Для ориентировочной оценки качественных свойств сока каждая порция последнего подвергалась кипячению. Тепловая коагуляция содержащихся в соке органических веществ (белков), обуславливая ту или иную степень муты или осадка, позволяла уже на-глаз судить о тех или иных свойствах сецернируемого секрета. После четырех-пяти инъекций секретина железа подвергалась кат- или анэлектротонической альтерации, и на фоне непрекращающейся электротонической альтерации мы продолжали последовательную инъекцию секретина. Сравнительная оценка качественного состава порций сока до электротонической альтерации и на фоне ее позволяла нам судить о тех изменениях, которые наступали в функциональном состоянии железы.

При разработке методики создания явлений электротона на поджелудочной железе мы, естественно, не могли пользоваться тем способом гальванической поляризации, который общепринят для нервной или мышечной тканей. При локальном электротоне, как это имеет место в случае гальванической поляризации нерва или мышц, мы не могли бы добиться функционально однозначных изменений в железистой паренхиме во всей ее массе и на всем ее протяжении. Помимо того, что в участке периелектротона мы имеем прямо противоположный характер изменений [Н. Е. Введенский (9)], сама область кат- или анэлектротона, как показали наши исследования, является функционально неоднозначной [И. А. Аршавский (10)]. Своеобразие исследованного нами органа, не позволявшее нам анализировать локальные изменения состояния, кроме того, своеобразие показателя, которым мы пользовались для учета изменений функционального состояния, побуждали нас к созданию такой методики, при которой гальванической поляризации подвергалась бы вся железистая паренхима во всей ее массе.

Для этой цели нами были сконструированы специальные электроды, состоявшие из двух серебряных пластинок. Площадь каждой пластинки была рассчитана таким образом, чтобы по возможности полностью покрыть наружную поверхность поджелудочной железы. Для этого были сконструированы две пары электродов. Из них одна пара, в которой площадь одной пластинки равнялась 32 см², была рассчитана на больших собак, другая пара, с площадью пластинки 18 см², была рассчитана на собак средних размеров. Пластины соединялись между собой металлическим полукругом, к которому припаян мягкий провод, покрытый изоляцией. Электроды эти, служившие, таким образом, в качестве диферентных, фиксировались к железе так, чтобы внутренние поверхности электродов по возможности полностью покрывали наружную поверхность железы. Вместе с последней электроды погружались в брюшную полость. Электродные пластинки обшивались марлей. Чтобы направить ток только в железу и исключить возможность ветвления наружу, в остальные органы, наружная поверхность электродных пластинок покрывалась клеем, т. е. изолирующим слоем, таким образом, чтобы перейти на внутреннюю поверхность и покрыть края ее на протяжении 1½—2 мм. Полукруг, соединяющий электродные пластинки, покрывался изоляционной лентой. Таким образом, оголенной оказывалась только внутренняя поверхность электродов, прилегающая к наружной поверхности железы. Рис. 1 является фотографией применявшихся нами электродов.

В качестве индифферентного электрода служила та же серебряная пластинка площадью в 25—30 см², обшитая фланелевым мешочком, смоченная физиологическим раствором и фиксировавшаяся на выбранной кожной поверхности сбоку.

Хотя сконструированные нами электроды рассчитаны были на то, чтобы по возможности полностью охватить всю поверхность железы с одной и другой стороны, тем не менее они все же не могли обеспечить для всей железистой паренхимы один и тот же знак: либо ан-, либо катэлектротон. В случае, если электроды, прилегающие к железе, соединяются с плюсом батареи, то непосредственно под электродом, в точках железистой паренхимы, во всей ее массе с одной и с другой стороны мы будем



иметь сильный полярный анэлектротон. Однако для верхнего и нижнего краев железы мы будем иметь выходящие линии тока, создающие периполярную зону так называемого физиологического катода, и, стало быть, в этих точках железистой паренхимы мы будем иметь состояние катэлектротона. Для этих же точек железистой паренхимы мы будем иметь периполярную зону анэлектротона (входящие линии тока) в случае, если электроды соединены с минусом батареи. Явления эти, впервые обнаруженные на человеке при испытании на нем «закона сокращений»

Pflüger, наиболее подробно были анализированы А. Waller and Watterville (11).

Чтобы обеспечить для всей железистой паренхимы один и тот же знак, мы должны были бы сконструировать электроды, которые имели бы форму онкографа, точно прилегающего ко всей поверхности железы, во всех ее точках. Анатомия поджелудочной железы, тесно прилегающей в верхнем своем крае в значительной части своего протяжения к двенадцатиперстной кишке, исключает возможность применения электродов типа онкографа. Только такая железа, как слюнная, может позволить заключить ее в электроды-онкограф, при которых входящие и выходящие линии тока будут направлены вдоль протоков железы. При этом во всей массе железистой паренхимы, непосредственно под электродом, может быть обеспечен либо полярный катэлектротон, либо полярный анэлектротон без вторичных полюсов с периполярной зоной. Наличие периполярных зон в нашем случае на поджелудочной железе в силу того, что ими охватывалась сравнительно незначительная часть железистой паренхимы, не могло помешать нам выявить основные закономерности в действии анода и катода на железу. Все же нам приходилось с этим считаться, и нивелирование роли периполярных зон достигалось нами изменением силы поляризующего тока.

Поляризующие электроды перед каждым опытом хлорировались. Цепь для поляризации состояла из аккумуляторной батареи в 20 V или 40 V, которая замыкалась на реостат в 400 ом, включавшийся в качестве потенциометра. Перемещением ползушки достигалось изменение разности потенциалов, ответвляемой к железе. В ответвляемую цепь включались параллельно вольтметр и последовательно миллиамперметр либо только один миллиамперметр. На пути включалась випа для извращения направления тока.

Ввиду большой поверхности поляризующих электродов и, стало быть, незначительной плотности тока в них сила поляризующего тока рассчитывалась таким образом, чтобы на каждый квадратный сантиметр приходилась интенсивность в пределах от 0,1 до 0,6—0,8 mA. Это создавало необходимость в зависимости от величины использованных нами в опыте электродов пропускать ток в пределах от 5—10 до 20—30 mA. Поляризация обеспечивалась либо непрерывно, либо на пути ставился метроном, прерывавший поляризующий ток с частотой 12 раз в минуту. Результаты в том и другом случае получились одинаковые. Хотя мы пользовались неполяризующимися электродами, однако, ввиду значительной длительности, в течение которой железа подвергалась электротонической альтерации (3, 4 и в некоторых опытах даже 5 часов), электроды тем не менее поляризовались, сила поляризующегося тока в течение опыта несколько ослабевала. Передвижением ползушки реостата мы достигали поддержания силы поляризующего тока на одном и том же уровне.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было поставлено свыше 100 острых опытов на взрослых собаках¹.

Обилие опытов объясняется тем, что мы не сразу обнаружили те

¹ Почти все опыты были поставлены при моем непосредственном участии и наблюдении лаборантом нашей лаборатории П. Лавочкиной.

условия, при которых возможно получение явлений электротона на поджелудочной железе.

Чтобы иметь возможность наблюдать отчетливые изменения в железе под влиянием электротонической альтерации ее, необходимо собаку накормить накануне, утром, примерно за сутки до начала опыта. Это необходимо для того, чтобы за 16—18 часов после конца пищеварения в железистых клетках успело накопиться достаточное количество секреторных гранул. Именно на таких собаках и поставлено большинство опытов.

Кроме того, много опытов было поставлено прежде, чем мы нашли ту необходимую силу поляризующего тока, при которой возможно наблюдать изменение в железе под влиянием электротона. До начала гальванической поляризации делалось 3, 4, 5 инъекций секретина. На фоне непрекращающейся поляризации, длившейся 3—4 часа, через 15—20 минут после начала ее мы продолжали последовательную инъекцию секретина.

Что касается количественной стороны секреции, то она под влиянием электротона не претерпевала столь отчетливых и резких изменений, как это нами было выявлено в отношении изменений качественного состава сока. Следует при этом отметить, что в большинстве опытов при катэлектротоне железы количество сецернируемого сока в ответ на одни и те же дозы секретинного раздражения несколько, а иногда и заметно увеличивалось. Если до катэлектротонической альтерации количество сецернируемого сока на однократную инъекцию секретина колебалось в среднем около 200—250 делений, то на фоне катэлектротона количество сецернируемого сока увеличивалось до 300, 350 и даже 400 делений. Однако такого рода изменения мы наблюдали далеко не во всех опытах. Те колебания количественной стороны секреции, которые мы наблюдали на фоне анэлектротона, мало чем отличались от обычных колебаний вне электротона.

Таблица 1. Собака 14,5 кг, кормлена накануне в 10 час. утра. Морфинно-эфирный наркоз. Все время вводится секретин по 5 см³

Время инъекции	Количество сока в делениях шкалы	Результат кипячения	% содержания органических веществ	Золы в %	Активность	Примечания
10 час. 50 мин.	165	Осадок	1,18	0,64	3 час. 25 мин.	Активность определяется временем переваривания 50 г фибрина
11 » 10 »	220	Прозрачный	0,86	0,74	Инеактивный	
11 » 35 »	195	»	0,92	0,58	»	
12 » 05 »	175	»	0,82	0,78	»	
12 » 35 »	—	—	—	—	—	
12 » 50 »	240	Слабый осадок	1,28	0,72	2 час. 40 мин.	Замыкание гальванического тока; катод на железе; сила тока — 0,6 мА на 1 см ² поверхности электрода
13 » 20 »	215	Осадок средней степени	1,34	0,84	2 » 10 »	
13 » 45 »	180	Осадок	1,46	0,62	1 » 50 »	
14 » 20 »	260	»	1,52	0,76	2 » 20 »	
14 » 50 »	205	»	1,48	0,56	2 » 05 »	
15 » 15 »	170	»	1,62	0,68	1 » 45 »	

Что касается изменений в качественном составе сока, то под влиянием катэлектротона содержание плотного остатка в сецернируемом со-

ке, как правило, увеличивалось. Активность протеолигического фермента заметно увеличивалась.

В табл. 1 мы приводим один из типичных протоколов опыта, иллюстрирующих изменение качественного состава поджелудочного сока под влиянием катэлектротона поджелудочной железы.

Если силу поляризующего тока взять равной 0,1—0,2 mA на 1 см² нут между началом замыкания тока и началом последующей инъекции поверхности электрода и, кроме того, не делать интервалов в 15—20 мисекретины, то увеличение содержания плотного осадка и увеличение активности трипсина в результате катэлектротонической альтерации железы наступает не сразу. Более того, в большинстве опытов можно было видеть, что не только в первой порции сока, но и во второй содержание плотного остатка уменьшается и лишь начиная с 3-й порции сока содержание плотного остатка увеличивается, активность фермента заметно повышается.

Табл. 2 иллюстрирует один из опытов этого рода.

Таблица 2. Собака 12 кг, кормлена накануне в 10 час. утра. Морфинно-эфирный наркоз. Все время вводится секретин по 3 см³

Время инъекции	Количество сока в делениях шкалы	Результат кипячения	% содержания органических веществ	Золы в %	Активность	Примечание
11 час. 10 мин.	320	Слабый осадок	1,28	0,84	4 час. 30 мин.	Замыкание гальванического тока; катод на железе Сила тока 0,15 mA на 1 см ² поверхности электрода
11 » 35 »	285	Прозрачный	1,06	0,78	Инактивный	
12 » 00 »	345	»	0,98	0,68	»	
12 » 30 »	360	»	1,12	0,46	»	
12 » 55 »	—	—	—	—	»	
12 » 58 »	315	Прозрачный	0,84	0,52	»	
13 » 25 »	240	»	0,96	0,48	»	
13 » 55 »	330	Муть	1,14	0,62	5 час. 20 мин.	
14 » 25 »	360	Осадок	1,32	0,56	4 » 10 »	
14 » 50 »	290	»	1,44	0,72	2 » 30 »	
15 » 20 »	340	»	1,48	0,66	2 » 50 »	

Если считать, как было отмечено выше, что увеличение содержания плотного остатка в соке отражает гранулорасщепительный процесс, сопряженный с разрыхлением мембран, а уменьшение содержания плотного остатка отражает интенсификацию гранулообразовательного процесса, сопряженную с уплотнением мембран, то, очевидно, для слабых интенсивностей катэлектротонической альтерации следует признать две фазы влияния. Первая фаза, сравнительно очень короткая, обуславливает уменьшение содержания плотного остатка; вторая фаза, гораздо более длительная, обуславливает увеличение содержания плотного остатка и заметное повышение степени активности протеолитического фермента.

Если прервать катодическую поляризацию после того, как на фоне ее было сделано 5—6 инъекций, то уже через одну-две инъекции секретина после перерыва тока сок приобретает качественный состав, имевший место до начала катэлектротонической альтерации, т. е. содер-

жание органических веществ в соке падает, протеолитический фермент вновь делается инактивным.

Ниже мы приводим один из типичных протоколов опыта, иллюстрирующих изменение качественного состава поджелудочного сока под влиянием анэлектротона поджелудочной железы (табл. 3).

Таблица 3. Собака 11 кг, кормлена накануне в 11 час. утра. Морфинно-эфирный наркоз. Все время вводится секретин по 3 см³

Время инъекции	Количество сока в делениях шкалы	Результат кипячения	% содержания органических веществ	Зола в %	Активность	Примечание
11 час. 30 мин.	160	Слабый осадок	1,32	0,76	5 час. 20 мин.	
11 » 55 »	195	Прозрачный	0,94	0,82	Инактивный	
12 » 20 »	210	»	0,98	0,64	»	
12 » 50 »	180	»	0,92	0,56	»	
13 » 20 »	—	— — —	—	—	— — —	
13 » 30 »	205	Прозрачный	0,84	0,48	Инактивный	Замыкание гальванического тока; анод на железе; сила тока 0,4 mA на 1 см ² поверхности электрода
13 » 55 »	175	»	0,82	0,84	»	
14 » 20 »	210	»	0,85	0,52	»	
14 » 50 »	220	»	0,80	0,64	»	
15 » 15 »	205	»	0,88	0,72	»	
15 » 40 »	190	Слабый осадок	1,04	0,68	»	
16 » 10 »	225	Осадок	1,36	0,66	3 час. 20 мин.	
16 » 40 »	215	»	1,42	0,54	2 » 50 »	

Из табл. 3 следует, что в начале анэлектротонической альтерации содержание плотного остатка в сецернируемом соке уменьшается. Во всех поставленных нами опытах двуфазное действие анэлектротона выступило в чрезвычайно отчетливой форме. При этом в отличие от катэлектротона длительность первой фазы может составлять 3—4 часа и в отдельных случаях даже 5 часов и выше в зависимости от силы поляризующего тока. Чем больше сила поляризующего тока, тем меньше длительность первой фазы.

Убедившись, что анэлектротон характеризуется действием, уплотняющим мембраны железистых клеток, мы попытались испытать его у собаки на фоне пищеварения. Как это было нами установлено в предыдущей работе (1), на фоне пищеварения в отвст на секретинное раздражение сецернируется сок с большим содержанием плотного остатка (3—4%) и с активным в отношении протеолиза ферментом. И то, и другое следует рассматривать как результат чрезвычайно выраженного гранулорасщепления, сопряженного с разрыхлением мембран железистых клеток и зависящего от сильной импульсации из центров блуждающих нервов. Анэлектротонической альтерацией мы имели в виду заставить процесс пойти вспять, сделать его обратимым. Эксперименты, поставленные в этом направлении, не дали нам, однако, отчетливых результатов.

В цитируемой выше работе (1) нами было установлено, что если у собаки через 16—18 часов после конца пищеварения, после предварительных 3—4 инъекций секретина перерезать вагусы, то содержание плотного остатка в последующих порциях сецернируемого сока увеличивается. Раздражая периферические отрезки вагусов током слабой ин-

тенсивности и редкой частоты, мы можем возратить соку его первоначальные свойства.

То же самое может быть достигнуто анэлектротонической альтерацией железы.

На основании изложенных здесь данных мы не можем дать категорический ответ на поставленный в начале работы вопрос, а именно, можно ли слабую импульсацию с вагуса отождествить с состоянием анэлектротона, а сильную импульсацию с вагуса с состоянием катэлектротона. Состояния кат- и анэлектротона представляют собой лишь отдельные фазы из развертывающейся реакции железы в ответ на гальваническую поляризацию. Реакция эта двуфазна.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Школой Введенского — Ухтомского установлено, что ткань в ответ на самые разнообразные раздражители отвечает некоей целостной реакцией, которая выражается в развитии парабютического процесса. Типичными признаками парабютического возбуждения нерв реагирует на действие раздражителей, прямо противоположных и «антагонистичных» по своим физико-химическим характеристикам — тепло и холод ([Н. Е. Введенский (12); О. И. Романенко (13)], калий и кальций [В. С. Русинов (14)]). Парабютическое возбуждение характеризуется наличием двух фаз в своем течении. Первая фаза — фаза повышения лабильности, за которой следует вторая — фаза снижения лабильности. Однотипный характер реакции ткани при самых разнообразных альтерациях послужил основанием для учения о единстве действия Введенского — Ухтомского.

Учение о единстве действия имеет свое подтверждение в исследованиях Д. Н. Насонова и его сотрудников (15), установивших однообразный характер ответной реакции ткани на самые разнообразные агенты при учете этой реакции по морфологическим признакам.

Можно ли говорить об однообразном характере ответной реакции на действие таких классических антагонистов, какими являются анод и катод?

В отношении катода первыми экспериментальными данными о двуфазном характере его действия мы обязаны Б. Ф. Вериге (16).

Наблюдая изменения возбудимости в точках нерва непосредственно под катодом, мы обнаружили, что в субкатодической области при замыкании тока имеет место понижение возбудимости [И. А. Аршавский (7, 10)]. Это понижение возбудимости под катодом мной было принято как первичная реакция. В настоящее время я считаю ошибочным такое заключение. Надо полагать, что та обстановка наблюдений, которой мы пользовались, не позволила нам выявить возможное, чрезвычайно кратковременное повышение возбудимости, предшествующее понижению ее под катодом. При этом, естественно, в силе остается факт функциональной неоднозначности области кат- и анэлектротона. В отношении анода впервые парабютический характер его действия был обнаружен Н. Я. Перна (17). Двухфазный характер функциональных изменений нерва не только при катодической, но и при анодической поляризации был обнаружен Н. В. Голиковым (18). Настоящая работа дополнительно иллюстрирует в чрезвычайно демонстративной форме на своеобразном объекте правильность учения о единстве действия даже для таких альтераций, как кат- и анэлектротоническая. Специфика, или качественный характер отличия одного и другого агентов, находит свое выражение в неодинаковой длительности фаз.

ВЫВОДЫ

1. Электротоническая альтерация поджелудочной железы обуславливает изменение качественного состава поджелудочного сока, сецернируемого в ответ на секретинное раздражение.

2. Ответная реакция поджелудочной железы как на катодическую, так и на анодическую поляризацию имеет двуфазный характер.

Первая фаза характеризуется уменьшением содержания органических веществ в сецернируемом соке. Выделяемый при этом трипсин абсолютно инактивен. Вторая фаза характеризуется заметным увеличением содержания органических веществ в сецернируемом соке. Выделяемый при этом трипсин активен.

3. При катэлектротонической альтерации первая фаза может быть обнаружена при слабых силах поляризующего тока. Длительность ее невелика — 30—40 минут. Первая фаза может быть не выявлена при значительном увеличении силы поляризующего тока.

При анэлектротонической альтерации длительность первой фазы велика и может колебаться в пределах от 3 до 5 часов и выше в зависимости от силы поляризующего тока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аршавский И. А., Механизмы регуляции деятельности поджелудочной железы у взрослого животного, Сб. ВИЭМ, 1939.— 2. Hermann L. und O. Weiss, Pflüg. Arch., 71, 237, 1898.— 3. Hering E., Zur Theorie der Vorgänge in der lebendigen Substanz, Lotos, N. F., 9, 35, 1889.— 4. Bernstein I., Electrobiol., 135, 1912.— 5. Höber R., Physik. Chemie der Zelle u. Gewebe, Kap. XII.— 6. Ebbecke U., Pflüg. Arch., 195, 555; Erg. Physiol., 35, 756, 1933.— 7. Аршавский И. А. и Курмаев О., Физиол. журн. СССР, XVIII, 529, 1935.— 8. Bishop G. and Erlanger I., Amer. Journ. Physiol., 78, 630, 1936.— 9. Введенский Н. Е., Известия Росс. акад. наук, XIV, 333, 1920.— 10. Аршавский И. А., Физиологич. журн. СССР, XX, 500, 1936.— 11. Waller A. and Watteville.— 12. Введенский Н. Е., Возбуждение, торможение, наркоз, Собр. сочинений, IV, под ред. акад. А. А. Ухтомского, 1935.— 13. Романенко О. И., Труды Петроградского ест. ин-та, 7, 53, 1930.— 14. Русинов В. С., Сборник работ физиол. лабор. Л. Г. У. «Пятнадцать лет научной деятельности А. А. Ухтомского», стр. 13, 1930.— 15. Насонов Д. Н., Труды Физиол. научно-иссл. ин-та ЛГУ под ред. А. А. Ухтомского, 14, 139, 1934.— 16. Верриго Б. Ф., Pflüg. Arch., 84, 547, 1901.— 17. Перна Н. Я., Работы физиол. лабор. СПб ун-та, стр. 33, 1913.— 18. Голиков Н. В., Доклад на первом совещ. биогруппы Акад. наук СССР по физиолог. проблемам. Тезисы, стр. 30, 1937.

THE PHENOMENA OF AN- AND CATELECTROTONE IN THE PANCREAS

by *I. A. Arshavsky*

Laboratory of Experimental Age Physiology and
Pathology (Head—Prof. I. A. Arshavsky), VIEM, Moscow

The author formerly investigated the effects of the vagus on the functional condition of the pancreas. These studies have shown that the chemical composition of the pancreatic juice secreted in response to stimulation with secretin is qualitatively different, according to the character of irritation of the peripheral ends of the vagus nerves, viz. low current intensity and low frequency of stimuli (15-20 per second), or maximal intensity and high frequency of stimuli (40-80 per second). In the former case a condition of the gland is obtained comparable to anelectrotone, in the latter case the condition is analogous to catelectrotone.

The author made an attempt to reproduce these phenomena by way of actual electrotonic alteration of the gland. In the present paper a method is described for the galvanic polarization of the gland.

The effects of electrotonic alteration were estimated on the basis of the quantitative changes of the secretion and of the qualitative alterations of composition of the juice, analytical determinations being made of the organic matter and ash content of the juice, and the degree of activity of the proteolytic enzyme.

From the experimental results the following conclusions are drawn:

1. Electrotonic alteration of the pancreas results in qualitative alterations of the composition of pancreatic juice secreted in response to stimulation by secretin.

2. The response of the pancreas to both anodic and cathodic polarization is biphasic.

The first phase is characterized by a decrease of the content of organic matter in the secreted juice. The trypsin excreted in this case is absolutely inactive. Typical of the second phase is a substantial increase of the content of organic matter in the secreted juice; trypsin is secreted in the fully active state.

3. Upon catelectrotonic alteration the first phase can be detected at low intensities of the polarizing current. This phase is of short duration—30-40 minutes. Upon considerable increase of the strength of polarizing current the first phase can be overlooked.

Upon anelectrotonic alteration, the first phase is of long duration, varying from 3 to 5 hours or more, according to the strength of the polarizing current.

РОЛЬ СИМПАТИКУСА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ

А. П. Крюčkова

Из лабор. exper. возрастной физиологии
и патологии (зав.—проф. И. А. Аршавский) ВИЭМ

Поступила в редакцию 21.II.1939 г.

В предыдущем сообщении мы отмечали, что в возрасте до 30—40-го дня жизни щенка влияние симпатикуса на слюнную железу отсутствует. Секреторная же функция барабанной струны обнаруживает себя уже с первого дня жизни щенка [И. А. Аршавский и А. П. Крюčkова (1)].

Начало функционирования симпатикуса в возрасте около 1½ месяцев проявляется настолько резко, что его можно обнаружить почти ad oculos (по появляющейся мути в хордальной слюне). С началом функционирования симпатикуса в слюне не только резко меняется содержание органических веществ, но, кроме того, появляется пtiалин [А. П. Крюčkова (2)]. Отличается ли чем-либо характер влияния симпатикуса на слюнную железу в начальном периоде своего функционирования, начиная с 1½ месяцев, сравнительно с характером его влияния у взрослого животного?

Вот та задача, которая была нами поставлена в настоящей работе.

МЕТОДИКА

Опыты ставились на щенках в возрасте около 1½ месяцев и выше (всего 25 щенков). Наркоз морфинно-эфирный. Большинство щенят за сутки до опыта лишалось еды. В начале опыта препаровке подвергалась лишь барабанная струна и лишь по ходу опыта, в зависимости от соответственной задачи, перерезался и раздражался симпатикус.

Как барабанная струна, так и симпатикус раздражались индукционным током максимальной интенсивности; частота 30—40 в 1 секунду (прерыватель Бернштейна) — индукционная катушка, выравненная по Н. Е. Введенскому. Канюля вставлялась в проток подчелюстной железы. Порции хордальной слюны, которые предварительно оценивались на-глаз по степени мути, переводились в тигли в целях анализа содержания органических веществ и золы в них.

При раздражении симпатикуса последний помещался на погружные электроды в месте отделения его от вагуса после предварительной перерезки вагуса в области gangl. nodosum.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В опытах на щенятах в возрасте до 1½ месяцев мы обнаружили, что независимо от того, берем ли мы щенка на фоне пищеварения через 4—5 часов после кормления (когда по вскрытию желудок у него оказывается пустым) или после суточного голодания, — во всех случаях в ответ на раздражение сецернируется слюна совершенно прозрачная, с содержанием плотного остатка 1,0—1,4% (органических веществ в среднем 0,8% и золы в среднем 0,4%). Ни перерезка симпатикуса, ни раздражение его не меняют качественного состава слюны, поражающего своим однообразием (1).

Начиная примерно с полуторамесячного возраста, когда щенок отрывается от грудного вскармливания, через 4—5 часов после последней еды, после ночного голодания или после суточного, в ответ на раздражение барабанной струны сецернируется на вид мутная слюна с большим содержанием плотного остатка, достигающего до 2,5%. Увеличение содержания плотного остатка является следствием главным образом

увеличения органических веществ, так как содержание золы во всех порциях слюны является примерно одинаковым, колеблясь в пределах 0,4—0,6%. В слюне появляется птиалин, до полуторамесячного возраста в ней отсутствовавший [А. П. Крючкова (2)].

Высокое содержание плотного остатка характеризует лишь первую порцию слюны. Если продолжать последовательное раздражение барабанной струны через краткие интервалы времени (4—5 минут между раздражениями), то слюна следующих порций делается прозрачной, содержание плотного остатка уменьшается до 1,8—1,4%.

В условиях этого опыта раздражение периферического отрезка симпатикуса впервые начинает обуславливать типичное слюноотделение (1—2 капли очень густой мутной слюны с содержанием плотного остатка до 4% и выше). В тех случаях, когда раздражение симпатикуса не обуславливает слюноотделения, оно является безразличным в отношении своего влияния на качественный состав последующей хордальной секреции. Как правило, во всех случаях предшествующее раздражение симпатикуса или раздражение, параллельно сопровождающее стимуляцию, резко увеличивает содержание плотного остатка в хордальной слюне, доводя его до 3, а иногда и до 4%.

По ходу работы мы натолкнулись на вариант эксперимента, который дал нам возможность в исключительно наглядной форме убедиться в характере влияния симпатикуса на слюнную железу.

В остром опыте у щенка старше 1½ месяцев отпрепаровывалась барабанная струна (симпатикус оставался интактным), которая раздражалась в течение 15—30 секунд индукционным током максимальной интенсивности.

Первое раздражение обуславливает отделение слюны с содержанием плотного остатка 2,2—2,4%. Слюна на вид очень мутная. Второе раздражение, следующее за первым через 4—5 минут, обуславливает секрецию слюны с содержанием плотного остатка 1,8% — муть слабо выражена.

Третье раздражение через 4—5 минут после предыдущего вызывает секрецию слюны с содержанием плотного остатка 1,4—1,6%; слюна совершенно прозрачная. Указанные свойства слюны остаются стойкими, характеризуя 4-ю и 5-ю порции, при условии, если они получены через интервал времени, не превышающий 4—5 минут. Если же после 4—5 раздражений сделать интервал в 20—30 минут, то последующее раздражение барабанной струны обуславливает секрецию слюны с содержанием плотного остатка в 2,0—2,2% — слюна при этом делается очень мутной. Последующие раздражения через краткие интервалы времени (4—5 минут) вновь приводят к обеднению слюны плотным остатком, причем слюна делается совершенно прозрачной. 30-минутный интервал вновь ведет к обогащению последующей порции хордальной слюны плотным остатком.

Причина обогащения слюны органическими веществами лежит в расщеплении секреторных гранул, образовавшихся до этого в железистых клетках и вымываемых при раздражении.

Обеднение слюны органическими веществами говорит, очевидно, за то, что соответственный запас секреторных гранул истощается¹.

¹ Говоря об истощении, мы должны здесь оговорить, что оно касается лишь органических веществ. У взрослых собак истощение не распространяется на секрецию воды и зольных веществ — количественная сторона секреции у них неистощима. У щенят в возрасте до 1½ месяцев истощение характеризует не только качественную, но и количественную сторону секреции. Начиная с 1½ месяцев железы собаки постепенно приобретают способность секретировать слюну длительно и непрерывно, без признаков истощения [И. А. Аршавский (3)]. В настоящей работе речь идет лишь об истощении качественной стороны секреции.

Если через 30-минутный интервал слюна обогащается органическими веществами, то, очевидно, в течение этого промежутка в железистых клетках успело образоваться какое-то количество секреторных гранул. Каков механизм их образования? Здесь возможны три допущения. Можно думать, что секреторные гранулы образуются непосредственно в железистых клетках за счет факторов внутренней среды независимо от иннервационных влияний. Второе допущение заключается в том, что секреторные гранулы образуются вследствие центральной импульсации, идущей по барабанной струне. Это второе предположение отпадает, так как в наших опытах барабанная струна была перерезана. Наконец, можно допустить, что к образованию секреторных гранул причастна импульсация, адресуемая из центров п. sympathici.

Чтобы убедиться в правильности последнего допущения, мы продолжали только что описанный опыт в следующей последовательности.

Убедившись в том, что не только 2-часовой или часовой перерыв, который мы давали вначале, но и 20—30-минутный интервал увеличивает содержание органических веществ в хордальной слюне, мы прибегали к удалению симпатикуса. Для полноты исключения возможных влияний со стороны симпатикуса мы не органичивались простой пререзкой нерва, а экстирпировали верхний шейный ганглий. При этом сама процедура удаления симпатикуса, связанная с механическим раздражением его, обуславливает резкое увеличение плотного остатка в последующей порции хордальной слюны. После экстирпации ганглия мы раздражали в течение некоторого времени барабанную струну с тем, чтобы удалить остатки органических веществ, образовавшихся за счет расщепления секреторных гранул при механическом раздражении симпатикуса. После этого мы предоставляли железе отдых. Теперь интервал не только в течение 30 минут, но и в течение часа перестает обуславливать обогащение последующих порций слюны плотным остатком. После экстирпации ганглия, сколько бы мы ни раздражали барабанную струну и какие бы интервалы времени между раздражениями мы ни делали, содержание плотного остатка не превышает 1,6—1,8%. В части опытов сецернируемая при этом слюна была совершенно прозрачна, в части же опытов слюна характеризовалась очень слабо выраженной мутью. Однако последняя не может идти ни в какое сравнение с той резко выраженной мутью, которой характеризуется слюна после 30-минутного интервала в условиях интактного симпатикуса.

Щенок 2½ месяцев. Наркоз морфинно-эфирный

Порядок раздражения нервов	% плотного остатка	% органических веществ	% золы	Характеристика слюны на-глаз
Раздражение барабанной струны	2,69	2,07	0,62	Мутная
То же через 5 минут	2,19	1,58	0,61	Почти прозрачная
» » через 4 минуты	2,07	1,57	0,50	Прозрачная
» » через 30 минут	2,86	2,32	0,54	Мутная
Раздражение симпатикуса	4,20	3,76	0,46	Резко мутная
Экстирпация ганглия				
Раздражение через 5 минут после предшествовавшего	2,18	1,64	0,54	Почти прозрачная
Раздражение после 30-минутного интервала	2,22	1,73	0,49	Слабо мутная

Для иллюстрации сказанного приводим таблицу, представляющую собой протокол одного из опытов.

Эти опыты убеждают нас в том, что функция симпатикуса с самого начала ее возникновения выражается в регуляции качественных свойств слюноотделения (гранулообразование, образование органических веществ слюны, образование пtiалина).

Следует отметить, что только что описанный вариант эксперимента возможен на щенках в возрасте от 1½ до 3—4 месяцев. Его невозможно наблюдать на взрослых собаках.

У взрослой собаки, голодавшей сутки до начала опыта, т. е. заведомо имеющей достаточный запас секреторных гранул в железистых клетках, как уже сказано, только первое раздражение барабанной струны дает слюну с содержанием плотного остатка, превосходящим 2%. Уже со 2—3-го раздражения в слюне устанавливается содержание плотного остатка, равное 1,2—1,4%. Последнее не претерпевает заметных колебаний, будем ли мы вставлять между последовательными раздражениями барабанной струны интервалы, равные 5 минутам, 30 минутам или 1 часу. Обогащение слюны плотным остатком может быть достигнуто только при условии параллельного или предшествующего раздражения симпатикуса. У взрослой собаки в условиях острого эксперимента истощение железы в отношении органических веществ возможно в основном только за счет раздражения симпатикуса.

У взрослой собаки качественный состав слюны, сецернируемой в ответ на раздражение барабанной струны, определяется той подготовкой, которая создается параллельными и предшествующими влияниями со стороны симпатикуса. Вне влияния со стороны симпатикуса раздражение барабанной струны обуславливает секрецию в основном воды и солей, при этом секреторные гранулы продолжают, очевидно, оставаться фиксированными протоплазмой железистых клеток. Что это, по-видимому, действительно так, показывает то, что стоит присоединить раздражение симпатикуса (обуславливающее расщепление секреторных гранул), как тотчас же слюна резко обогащается органическими веществами. Начиная с 1½ месяцев у щенят точно так же качественный состав хордальной слюны определяется той подготовкой, которая создается предшествующими и параллельными влияниями со стороны симпатикуса. У щенят, однако, раздражение барабанной струны обуславливает не только секрецию воды и солей, но и вымывание тех секреторных гранул, которые были образованы в железистых клетках за счет влияний со стороны симпатикуса. Способность взрослой собаки удерживать секреторные гранулы в железистых клетках тогда, когда раздражается барабанная струна и отсутствуют влияния со стороны симпатикуса, и отсутствие такой способности у щенят в возрасте от 1½ до 3—4 месяцев представляют возрастные особенности. Подробным анализом последних мы займемся при разборе подобных же данных, полученных нами на поджелудочной железе при перерезке и раздражении вагуса у щенят, сопоставляя их с данными у взрослых собак [И. А. Аршавский (3)].

Из приведенных в табл. 1 данных видно, что первая порция хордальной слюны характеризуется большим содержанием плотного остатка. Эта особенность, как правило, типична для собак, не принимавших еды за несколько часов, а иногда за сутки до начала опыта. Ее мы объясняем общим возбуждением собаки, имеющим место при фиксации ее на вивисекционном столе. Иррадиация возбуждения на центры симпатикуса обуславливает расщепление некоторого количества гранул, вымываемых при первом же раздражении барабанной струны.

Если для опыта взять щенка тотчас после еды или хотя бы и через много часов после еды, но при условии, что у него наблюдается обильное слюноотделение в связи с наркозом, то при этом первая порция

хордальной слюны не обнаруживает большого содержания плотного остатка. Возможно, что секреторные гранулы при этом вымываются в связи с едой в первом случае и в связи с возбуждением слюноотделения от наркоза — во втором.

По ходу опытов мы обнаружили также, что не безразличным является и количество слюны после раздражения барабанной струны.

Значительная вариация количеств последовательно собираемых порций слюны весьма резко отражается на содержании плотного остатка. Так, при раздражении барабанной струны, следующем за раздражением симпатикуса, отделяющаяся вначале густая, мутная слюна при длительном раздражении настолько сильно разбавлена, что содержание плотного остатка окажется весьма малым. При заборе каждой порции слюны мы так вариировали длительность раздражения, чтобы собрать ровно половину канюли, что соответствовало у нас $0,25 \text{ см}^3$. Не во всех опытах нам это точно удавалось.

Ю. В. Фольборт (5), занимаясь анализом процессов истощения и восстановления на слюнной железе в отношении способности ее к выработке органических веществ, считает, что анализ процессов восстановления на слюнной железе возможен лишь на хроническом животном. Это утверждение имеет действительно силу по отношению к взрослым собакам.

Изложенные здесь данные представляют собой иллюстрацию того, что наблюдение за процессами восстановления в слюнной железе возможно и в условиях острого эксперимента. Но это возможно лишь на щенятах в возрасте от $1\frac{1}{2}$ до 3—4 месяцев благодаря описанным здесь их возрастным особенностям, характеризующим слюноотделительную функцию в этом периоде. В лаборатории Ю. В. Фольборта (5) установлено, что при работе железы в течение 2—3 часов и больше, т. е. при крайних степенях истощения, мерилom которого является уменьшение плотного остатка в вырабатываемой железой слюне, период восстановления может затянуться до 5—6 дней. После истощения слюнной железы в отношении способности к выработке муцина Ангер (6) обнаружил, что для восстановления первоначального содержания муцина в слюне требуется около двух суток.

Способность слюнных желез у щенят в возрасте от $1\frac{1}{2}$ до 3—4 месяцев под влиянием импульсации со стороны центров симпатикуса в течение 30 минут образовывать такое количество секреторных гранул, которое ведет к заметному обогащению слюны содержанием органических веществ, позволяет думать, что напряженность процессов восстановления в этом периоде выражена много интенсивнее сравнительно с таковой у взрослых животных.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В 1930 г. Б. П. Бабкин (7), излагая материал по теории иннервации слюнных желез, пишет, что в то время, как физиологическое значение хордальной иннервации можно считать понятным, смысл и значение симпатической иннервации на сегодняшний день следует считать нерешенной проблемой. Это отношение Б. П. Бабкина к симпатической иннервации слюнной железы вытекает из его наблюдений над хронической собакой с фистулой слюнной железы. Если у последней экстирпировать верхний шейный симпатический узел, то содержание органических веществ в слюне, рефлекторно отделяемой теперь после раздражения барабанной струны, не только не уменьшается, как это можно было бы ожидать, согласно Б. П. Бабкину, на основании теории Гейденгайна, а, напротив, повышается. На этом основании Б. П. Бабкиным (7) была

предложена своя теория слюноотделения, согласно которой барабанная струна обладает как секреторной, так и трофической функциями.

В условиях острого опыта на взрослой собаке И. А. Аршавским (8) было обнаружено, что простая перерезка симпатикуса на шее обуславливает увеличение содержания органических веществ в последующих порциях хордальной слюны. То же наблюдение было сделано на поджелудочной железе, где у взрослой собаки перерезка вагусов на шее обуславливает увеличение содержания органических веществ в последующих порциях секретинного сока [И. А. Аршавский (8)].

Увеличение плотного остатка в хордальной слюне при перерезке симпатикуса и в секретинном поджелудочном соке при перерезке вагуса И. А. Аршавский объяснил выпадением регулирующего влияния на метаболизм слюнной и поджелудочной желез со стороны соответствующих нервов. В противоположность взглядам Б. П. Бабкина мы полагаем, что увеличение содержания органических веществ в слюне после выключения симпатической иннервации должно быть неизбежным, но не потому, что барабанной струне принадлежит специфическая трофическая функция, а вследствие выпадения «трофической» (по Гейденгайну) функции со стороны симпатикуса.

Данные, изложенные в настоящей работе, а также предыдущие наблюдения, сделанные нами по симпатической иннервации слюнной железы (1, 2, 8), позволяют нам признать за симпатикусом то значение, которое было ему впервые приписано Гейденгайном. Это значение сводится к выработке специфических продуктов железистого секрета, к регуляции качественного состава слюны, и оно возникает лишь на определенном этапе онтогенеза. В естественных условиях симпатикусу не принадлежит секреторная в гейденгайновском смысле функция. Секреторный эффект, выражающийся в незначительном слюноотделении, может быть получен лишь в условиях острого эксперимента. У хронического животного при перерезке барабанной струны рефлекторного слюноотделения не получается. В обычных физиологических условиях симпатический нерв оказывает влияние лишь на качественную сторону рефлекторного слюноотделения, но не на количественную [R. Heidenhain (9)]. Как терминологически характеризовать отношение симпатикуса к деятельности слюнной железы?

Мы полагаем, что наиболее приемлемой следует считать ту терминологическую характеристику, которая предложена А. А. Ухтомским (10) в отношении иннервационных механизмов скелетной мускулатуры. Характеризуя симпатическую иннервацию скелетной мускулатуры как механизм подготовки реакции того или иного направления, А. А. Ухтомский характеризует соматическую иннервацию как эксцитаторный механизм или механизм окончательного осуществления реакции. В отношении слюнной железы механизмом качественной подготовки реакции является симпатикус, эксцитаторным механизмом или фактором окончательного осуществления реакции следует считать хордальную иннервацию. В самом деле, импульсация, направляемая по симпатикусу, подготавливает лишь качественную сторону реакции, но она бессильна реализовать самый процесс сокоотделения. Окончательное осуществление реакции (процесс секреции) принадлежит тем импульсам, которые направляются по барабанной струне. Нам представляется, что терминологическая характеристика, предлагаемая А. А. Ухтомским, наиболее адекватно отражает ту форму участия, которая является типичной для каждого из иннервационных механизмов. В дальнейших наших работах, касающихся анализа роли механизмов регуляции в деятельности органов и тканей в онтогенезе, мы и будем придерживаться только что указанных обозначений А. А. Ухтомского. Крайне интересно, что в процессе онтоге-

неза вначале возникает эксцитаторный механизм, т. е. механизм, возбуждающий или обеспечивающий самую возможность реакции.

Лишь много позднее, в связи с усложнением взаимоотношений организма со средой, возникает функция нового иннервационного механизма, форма участия которого выражается в регуляции качественной стороны реакции. С началом влияний, осуществляемых новым иннервационным механизмом, происходит функциональная перестройка органа, или его преобразование. В этом смысле наши данные частично вскрывают физиологический механизм того, что А. Дорн (11) называет принципом смены функции. Подробнее об этом мы остановимся в другом месте.

ВЫВОДЫ

1. У щенят в возрасте от 1½ месяцев в результате раздражения периферического отрезка симпатикуса меняется качественный состав слюны, сецернируемой в ответ на раздражение барабанной струны. В слюне резко увеличивается содержание органических веществ.

2. При интактном симпатикусе, вставляя некоторый длительный интервал между двумя последовательными раздражениями барабанной струны, можно наблюдать такие изменения в железе, вследствие которых последующие порции хордальной слюны резко обогащаются содержанием органических веществ. Эти изменения обязаны импульсации из центров симпатикуса, так как они исчезают после экстирпации верхнего шейного симпатического ганглия. Они имеют место лишь у щенят в возрасте от 1½ до 3—4 месяцев.

3. Форма участия симпатической иннервации в регуляции деятельности слюнной железы выражается прежде всего в подготовке и определении качественной стороны слюноотделительной реакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аршавский И. А. и Крючкова А. П., Физиол. журн. СССР, XV, 258, 1938.
2. Крючкова А. П., Физиол. журн. СССР, XXVII, 366, 1939.
3. Аршавский И. А., Физиол. журн. СССР, XXVII, 540, 1939.
4. Аршавский И. А. (рукопись).
5. Фольборт Ю. В., Природа, 10, 43, 1934; Материалы V Всесоюз. съезда физиологов, биохимиков и фармакологов, стр. 145, 1934.
6. Аппер.— 7. Бабкин Б. Н. Русск. физиол. журн., XIII, 5, 1930; Pflüg. Arch., 149, 497 и 521, 1913; Внешняя секреция пищеварительных желез, 1927.
8. Аршавский И. А., Сборник ВИЭМ, 1939.
9. Heidenhain R., Руководство физиологии Германа, СПб, 1886.
10. Ухтомский А. А., XV Междунар. конгр. физиол., изд-во Акад. наук, 1936.
11. Дорн А., Принцип смены функций, Биомедгиз, 1937.

THE RÔLE OF THE SYMPATHETIC NERVE IN THE REGULATION OF THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE SALIVARY GLAND IN THE COURSE OF ONTOGENESIS

by *A. P. Kryuchkova*

Laboratory of Experimental Age Physiology and Pathology (Head — Prof. I. A. Arshavsky), VIEM, Moscow

1. In puppies aged up to 1.5 months stimulation of the peripheral end of the sympathetic nerve results in qualitative alterations of the saliva secreted in response to stimulation of the tympanic cord. The content of organic substances in the saliva is markedly increased.

2. With the sympathetic nerve intact, the intercalation of prolonged intervals between two successive stimulations of the tympanic cord may result in such alterations of the condition of the gland that the subsequent portions of chordal saliva are considerably enriched in organic matter. These alterations are due to impulses coming from the sympathetic centres, for they disappear after excision of the upper cervical sympathetic ganglion. They only take place in dogs aged from 1.5 to 3—4 months.

3. The participation of sympathetic innervation in the control of the activity of the salivary glands is primarily concerned with the regulation of the qualitative aspect of the salivation reaction.

К АНАЛИЗУ ТОРМОЖЕНИЯ, РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ В ТЕЧЕНИЕ ОПЫТА С УСЛОВНЫМИ РЕФЛЕКСАМИ

О. М. Фуголь

Из лаборатории условных рефлексов (зав.—
проф. Ю. В. Фольбо́рт) Центрального психо-
неврологического института

Поступила в редакцию 13.III.1939 г.

Давно известно, что раздражители на протяжении опытного дня в начале и в конце опыта дают разный эффект действия, разную величину условных рефлексов. К концу опыта условнорефлекторная деятельность обычно падает. В настоящее время это явление ослабления рефлекторной деятельности толкуется как развитие торможения у животного в течение опытного дня. В пользу этого говорит частое развитие сна, наблюдавшееся у животных в лабораториях И. П. Павлова его сотрудниками и неоднократно описанное им и его сотрудниками.

В опытах Рожанского было проведено специальное наблюдение над влиянием всей опытной обстановки (лямок, ошейников, опытного стола и пр.) на развитие торможения при условиях, вызывающих стеснение движений животного. М. К. Петрова показала значение компонента времени изолированного действия условного раздражителя для борьбы со сном животных в опытах с длительно отставленными условными рефлексами.

В наших опытах мы задались целью проверить и детализировать влияние некоторых специальных компонентов на появление торможения, в частности — определить, какое значение имеет компонент времени всего опыта для развития внутреннего торможения.

МЕТОДИКА

Опыты были поставлены на двух собаках, у которых обычным путем были выработаны условные пищевые рефлексы. Одна собака (Белка) принадлежала к сильному уравновешенному типу по павловской классификации, другая — к слабому типу с неуравновешенными процессами. Устойчивые условные рефлексы у Белки вырабатывались очень рано, а затем все время держались с некоторыми незначительными колебаниями на одном уровне. У второй собаки, Серки, условные рефлексы вырабатывались очень медленно и давали большие колебания на всем протяжении работы. Ставя себе целью изучить влияние компонента времени на рефлекторную деятельность, мы, естественно, должны были придерживаться строгих рамок времени. Продолжительность опыта составляла 24—25 минут для каждой собаки. Безусловным раздражителем служили мелко нарезанные сухари, дававшиеся в строго дозированных порциях (14 г). Продолжительность изолированного действия условных раздражителей у Белки равнялась 10 секундам, у Серки — 15 секундам. Опыты повторялись изо дня в день, причем выдерживалось одно и то же опытное время и количество раздражителей. Постоянство порядка раздражителей мы не соблюдали, так же как и стереотипа длительности интервалов. После восьмимесячной работы, в течение которой продолжительность опыта никогда не была меньше 24 минут и больше 25 минут, мы считали, что стереотип на продолжительность должен был уже установиться, и сочли возможным приступить к пробам.

Нарушение обычной продолжительности опыта мы производили только в сторону его удлинения: с 25 минут до 43 минут, увеличивая каждый промежуток. При таком равномерном увеличении длительности опыта у Серки были получены данные, приведенные в табл. 1, между отдельными раздражителями до 10—11 минут. Весь опыт длился 43 минуты (табл. 1).

Таблица 1

7.III.1934 г., опыт № 72, собака Серка

Время	Интервал между раздражениями в минутах	Номер раздражения	Наименование раздражителя	Время изолированного действия в секундах	Латентный период в секундах	Величина условного рефлекса	Величина безусловного рефлекса
1 час 47 мин.	—	—	Кормушка	30	—	—	11,2
1 » 58 »	17	63	Свет	15	3	1,0	12,5
2 часа 58 »	9	58	Бульканье	15	10	0,5	8,5
2 » 17 »	8	—	Кормушка	30	—	—	14,0
2 » 29 »	11	63	Звонок	15	3	2,6	10,5

Опытное время — 43 минуты

Уже при первом раздражителе, который мы дали в приведенном опыте, не через обычные промежутки в 3—4 минуты после предыдущего подкрепления, а через 10 минут, условный рефлекс на свет оказался заторможенным, следующий за ним условный рефлекс на бульканье резко затормозился, величина его упала до 0,5 вместо 2,8 при обычной постановке опыта. Увеличился также и латентный период для обоих раздражителей. Такое же торможение видно и при применении 3-го раздражителя — звонка; величина условного рефлекса понизилась до 2,6, что никогда в обычных условиях работы не наблюдалось (минимальная величина при обычных условиях 3,2). Латентный период увеличивался для всех трех раздражителей, особенно для бульканья, при котором обнаруживалось наибольшее затормаживание. На следующий день, ставя опыт в обычных условиях продолжительностью в 24 минуты с обычными промежутками в 3—5 минут, мы получили обычные цифры (табл. 2): опыт № 73 иллюстрирует данные, полученные на следующий день.

Таблица 2

8.III.1934 г., опыт № 73, собака Серка

Время	Интервал в минутах	Номер раздражения	Наименование раздражителя	Время изолированного действия раздражения в секундах	Латентный период в секундах	Величина условного рефлекса	Величина безусловного рефлекса
2 час. 01 мин.	—	—	Кормушка	30	—	—	5,0
2 » 03 »	6	64	Звонок	15	1	3,2	11,2
2 » 13 »	4	63	Свет	15	2	1,5	7,8
2 » 19 »	5	—	Кормушка	30	—	—	13,2
2 » 24 »	4	59	Бульканье	15	3	2,9	10,8

В последующие дни опыты при обычных условиях также не дали каких-либо отклонений. Величины условных рефлексов установились сразу на своих обычных нормах. Очевидно, растягивание опыта, увеличение опытного времени в данном случае вызвало торможение, которое ограничилось рамками одного опыта у этой собаки. Следующий пробный опыт нам дал результат, идентичный первому опыту.

При дальнейшей постановке опытов, длительность которых была увеличена, мы всегда получали развитие торможения на протяжении опытного дня. Во всех опытах, а особенно в приводимом ниже опыте № 108, отмечается развитие торможения различной силы для различных раздражителей. На слабом и среднем раздражителях оно выступает особенно резко, на сильном звонке — с меньшей силой и с меньшим постоянством (табл. 3).

Таблица 3

28.IV.1934 г., опыт № 108, собака Серка							
Время	Интервал в минутах	Номер раздражения	Наименование раздражителя	Время изолированного действия в секундах	Латентный период в секундах	Величина условного рефлекса	Величина безуклового рефлекса
12 час. 30 мин.	—	—	Кормушка	30	—	—	12,5
12 » 43 »	12	99	Свет	15	7	0,9	12,2
12 » 55 »	11	99	Звонок	15	5	1,5	12,8
13 » 03 »	7	—	Кормушка	30	—	—	16,3
13 » 19 »	15	95	Бульканье	15	6	1,9	15,2

Аналогичную картину торможения при растягивании опытного времени с 25 до 50 минут мы получили и у собаки Белки. В табл. 4 приведены данные одного из опытов на этой собаке. При нормальной продолжительности опыта в 25 минут у нее были следующие величины условных рефлексов: на метроном — 4,3; на звонок — 3,3; на бульканье — 4,1; на дудку — 3,4; на свет — 2,2.

Таблица 4

Опыт № 88, собака Белка							
Время	Интервал в минутах	Номер раздражения	Наименование раздражителя	Время изолированного действия в секундах	Латентный период в секундах	Величина условного рефлекса	Величина безуклового рефлекса
15 час. 18 мин.	2	—	Кормушка	30	—	—	20,6
15 » 29 »	10	70	Бульканье	10	3	2,7	28,6
15 » 37 »	8	65	Звонок	10	2	3,5	29,8
15 » 51 »	12	58	Метроном	10	2	3,0	31,5
16 » 06 »	13	66	Свет	10	5	1,7	31,7
16 » 13 »	7	68	Дудка	10	5	1,5	31,5

Как видно из приведенных данных, почти на всех раздражителях величины условных рефлексов падают. Исключение представляет лишь отсутствие торможения на звонок. Очевидно, это можно объяснить силой этого раздражителя.

Дальнейшие опыты и на этой собаке подтвердили наличие торможения при растягивании опыта, причем один из опытов был поставлен на этой собаке после годового перерыва и также дал типичную картину, характерную для удлиненного опыта.

Развивающееся торможение при удлинении интервалов между раздражителями проявлялось с различной интенсивностью для двух типов наших подопытных животных. У слабого типа торможение возникало быстрее и держалось дольше, захватывая в некоторых случаях и следующие дни после пробного растягивания интервалов. У сильного типа торможение проявлялось слабее, и на следующий день наблюдалось полное восстановление условнорефлекторной деятельности.

ВЫВОДЫ

На основании наших опытов мы приходим к следующим выводам:

1. Удлинение опытного времени без увеличения количества раздражителей, идущее только за счет увеличения промежутков между раздражителями, вызывает торможение условных рефлексов, выявляющееся особенно четко при применении слабых раздражителей.
2. Торможение при увеличении интервалов между раздражителями развивается очень быстро, становясь заметным уже при применении второго раздражителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Павлов И. П., 20-летний опыт исследования высшей нервной деятельности, Биомедгиз, 1938.—2. Рожанский Н. А., Материалы к физиологии сна, Дисс., СПб, 1913.—3. Петрова М. К., Сборник, посвященный 75-летию академика Павлова в 1925 г.—4. Соловейчик, Труды 2-го Всесоюзного съезда физиологов в 1926 г.—5. Воробьев А. М., Труды Психоневрол. ин-та, 21, 1932, Харьков.—6. Фуголь О. М., Физиологический журнал СССР, 21, № 4, 1936.

STUDIES ON THE INHIBITION ARISING IN THE COURSE OF EXPERIMENTS ON CONDITIONED REFLEXES

by. *O. M. Fugol*

Laboratory of conditioned reflexes (Head — Prof.
J. V. Vogelson) of the Central Institute of Psychoneurology

On the basis of his experimental data the author arrives at the following conclusions:

1. Inhibition of conditioned reflexes can be induced by increase of the duration of the experiment without augmentation of the number of stimuli, merely at the expense of increase of the intervalls between single stimulations. This inhibition is especially marked in the case of application of weak stimuli.
2. When the time intervalls between the stimuli are increased, inhibition develops very rapidly and can already be noticed at the second application of the stimulus.

ЯВЛЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОГО ЭЛЕКТРОТОНА В РАСТВОРАХ
РАЗЛИЧНЫХ ЭЛЕКТРОЛИТОВ*Н. Позннская*Из отдела биологической физико-химии (зав.
отделом — проф. Д. Л. Рубинштейн) ВИЭМ

Поступила в редакцию 10.II.1939 г.

Явления, характерные для электротона, пробовали понять, исходя из опытов на искусственных моделях. Первая модель проводника с хорошо проводящей сердцевинной и плохо проводящей поверхностью была предложена Германом: она представляла собой металлическую проволоку, погруженную в раствор электролита. В дальнейшем Labes и Zein предложили неметаллическую модель, а именно коллоидную мембрану в растворе электролита. Эббеке (Ebbeske) еще более приблизил эту модель к нерву, придав ей соответствующую форму коллоидной трубки, наполненной внутри раствором K_2PO_4 и погруженной в хлористый натрий. На этой модели Ebbeske получил все начальные явления электротона и объяснил их неодинаковой проницаемостью мембраны для различных катионов: большая сила тока на катоде обуславливалась лучшим прохождением внутреннего катиона K по сравнению с наружным Na . Заменяя натрий в наружном растворе калием, Ebbeske наблюдал исчезновение электротона: поляризационные явления делались одинаковыми на катоде и на аноде.

Что касается развития электротонических явлений во времени, то они не могли быть прослежены на модели. Объяснение этому факту современные электрофизиологи находят в том, что в отличие от коллоидной мембраны протоплазма изменяется в процессе пропускания тока: в результате перегруппировки ионов анодная поляризация уплотняет ее, а катодная разрыхляет.

Таким образом, согласно опытам на моделях, общепринятым считается положение, что электротонические явления в живой ткани целиком связаны с неодинаковой проницаемостью ее для внутренних и наружных катионов. В связи с исследованиями Михаэлиса по коллоидной мембране, практически непроницаемой для анионов, последние в данном случае не отводят сколько-нибудь существенной роли. Поэтому Эббеке и другие исследователи не варируют наружного раствора и пользовались лишь хлористым натрием, хлористым калием и рингеровским раствором, где $NaCl$ преобладал.

Основываясь на своих данных об избирательной проницаемости человеческой кожи как для катионов, так и для анионов, не принимавшихся в расчет теорией электротона, мы решили проследить на коже зависимость электротонических явлений от различных наружных растворов для того, чтобы проверить схему Эббеке.

I. ЭЛЕКТРОТОНИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ПОСТОЯННОМ НАПРЯЖЕНИИ

Методика

Все опыты поставлены на коже предплечья взрослых здоровых людей. Неполаризующийся активный электрод приклеивался к коже, и изучаемые растворы менялись в нем в процессе опыта. Напряжение во всех опытах было постоянным и равнялось 1 V. Согласно прежним нашим наблюдениям, напряжение 1 V оказывалось достаточно интенсивным для того, чтобы избирательная проницаемость кожи могла отчетливо выявиться, и вместе с тем оно еще не вызывало альтерации кожи.

В каждом растворе определялись анодная и катодная силы тока (i_A и i_K). Измерения производились при помощи зеркального или стрелочного гальванометра в зависимости от степени проницаемости кожи и регистрировались в условных единицах шкалы гальванометра. Определение производилось сперва непосредственно после замыкания тока в соответствующем направлении, затем ток оставался замкнутым в течение 90 секунд, и каждые 30 секунд экспериментатор отмечал показания регистрирующего прибора. Таким образом, получалась кривая изменения силы тока во времени, состоящая из 4 точек: нулевой (исходной) и трех последующих, соответствующих 30-, 60- и 90-секундной длительности пропускания тока. Во избежание ошибки определение кривых i_A и i_K повторялось 2—3 раза.

Применялись нормальные растворы солей: $NaCl$, KCl , $AlCl_3$, Na_2 -цитрат, Na -

салицилат и слабые растворы кислот HCl и H_2SO_4 (0,1 п и 0,01 п). В одном опыте обычно удавалось проследить электротонические сдвиги в 2—3 растворах. Всего по первой серии исследования было поставлено 53 опыта на 15 испытуемых.

Результаты

Уже из предыдущих наших экспериментов (см. «Ионная проницаемость человеческой кожи», Физиолог. журн., XXVIII, в. 4, 1940) было видно, что анодная сила тока зависит от выбранного нами катиона наружного раствора, а катодная — от аниона наружного раствора. Поэтому электротонические соотношения, выражаемые введенным нами катионным коэффициентом ($K = \frac{i_A}{i_K} 100$), в различных растворах были неодинаковы и определялись способностью применяемых катионов и анионов проникать в кожу.

В полном соответствии с этими данными опыты, поставленные нами по изучению развития электротона, выявили, что соотношения i_A и i_K , получаемые непосредственно после замыкания тока (т. е. при первом определении силы тока), из всех исследованных нами солей только в растворах хлоридов соответствуют классическим электротоническим соотношениям.

Заменяя при неизменном катионе натрия хорошо проходящий анион хлора плохо проходящими цитратом или салицилатом, мы во всех опытах без исключения наблюдали снижение катодной силы тока, благодаря которому разница между i_A и i_K не только сглаживалась, но в большинстве случаев наступало даже преобладание анодной величины.

С другой стороны, заменяя в растворе хлорида катион натрия калием, мы также получали значительное сближение величин i_A и i_K благодаря тому, что в данном случае при постоянстве катодной силы тока анодная возрастала. Заменяя катион натрия плохо проходящим катионом алюминия, мы получали обратное явление — резкое снижение анодной силы тока. Так как катодная сила тока в растворе AlCl_3 не только не падала, но даже несколько увеличивалась под действием иона алюминия, то в результате противоположного сдвига величин i_A и i_K различие между ними становилось значительно более резким, нежели в хлориде натрия.

Для того чтобы еще более подчеркнуть зависимость электротонических соотношений от особенностей катионов и анионов наружного раствора, мы поставили 10 опытов с последовательным применением двух растворов: AlCl_3 с плохо проходящим катионом и хорошо проходящим анионом и H_2SO_4 (0,1 п концентрации) с прекрасно проходящим катионом Н и плохо проникающим анионом — сульфатом. В результате такого подбора ионов в первой половине опыта мы безошибочно вызывали яркую первичную картину электротона, во второй же наблюдали исчезновение или, чаще, полное извращение классических соотношений.

Приводим результаты одного из опытов в табл. 1.

Таблица 1. Испытуемый Т-ш. 11.X

Раствор	i_A	i_K	Катионные коэффициенты
AlCl_3	40	100	40
$\text{H}_2\text{SO}_4(0,1\text{n})$	130	55	236

Катионные коэффициенты нескольких солей, полученные у всех наших испытуемых непосредственно после замыкания тока (через 3—5 секунд), показаны в табл. 2.

Результаты опытов позволяют нам сделать вывод, что соотношение анодной и катодной силы тока непосредственно после замыкания тока объясняется неодинаковой проницаемостью кожи не только для внутренних и наружных катионов, согласно схеме Эббеке, но и для внутренних и наружных анионов. Преобладание катодной силы тока над анодной, возникающее вследствие меньшей поляризации на катоде, по нашим экспериментальным данным, зависит от аниона наружного раствора. Вследствие этого путем подбора ионов можно усилить, ослабить и даже извратить нормальную первичную картину электротона.

Исследование развития электротона во времени при всех растворах показало некоторое углубление различий между величинами i и i_K в течение 90-секундного периода. Как показывает табл. 2, катионные коэффициенты, получаемые при конечном определении силы тока, иные, чем при начальном (табл. 1).

Таблица 2. Изменение катионных коэффициентов в процессе пропускания тока

Продолжительность пропускания тока	Растворы				
	NaCl	KCl	AlCl ₃	Na-салицилат	
3—5 сек.	71	82	49	118	Средние данные 15 испытуемых
90 »	57	68	32	120	

Однако на фоне однотипных изменений коэффициентов поведение катодной и анодной силы тока значительно меняется в зависимости от раствора. Приводим несколько характерных кривых развития электротонических явлений (рис. 1, 2, 3). Из рис. 3 видно, что в растворе хлористого натрия с течением времени наблюдается снижение анодной и повышение катодной силы тока; причем катодическое нарастание, свидетельствующее о деполаризации на катоде, выражено ярче, чем анодическое падение. В хлористом алюминии анодическое падение обнаруживается значительно ярче, нежели в хлористом натрии (рис. 4). Повидимому, это объясняется особенностями алюминия, создающего, вследствие малой способности проникновения, большую поляризацию каждой мембраны, чем ион натрия. В хорошо проникающем хлористом калии, наоборот, анодическое падение выражено слабее, нежели в хлористом натрии. Не менее заметно изменяется катодическое нарастание в зависимости от свойств аниона (рис. 5). Так, например, в растворе салицилата натрия при неизменности анодического сдвига сдвиг катодический почти исчезает. В отдельных случаях мы наблюдали даже извращение катодического сдвига, и в процессе пропускания тока i_K уменьшалось. По нашему мнению, исчезновение и извращение катэлектротона объясняется плохим проникновением салицилата в кожу (быть может, даже

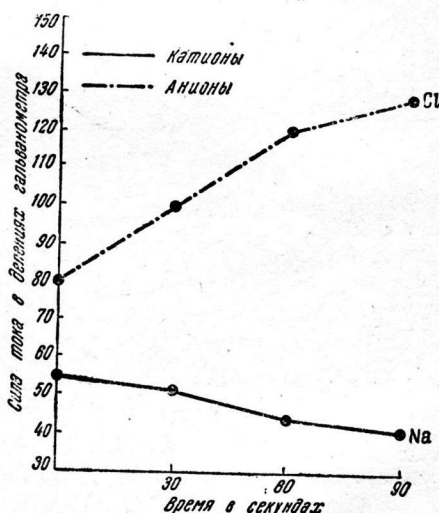


Рис. 1. Развитие электротонических явлений в NaCl. Испытуемый К-в.4.VI

отсутствием проникновения при слабом напряжении, применявшемся в наших экспериментах).

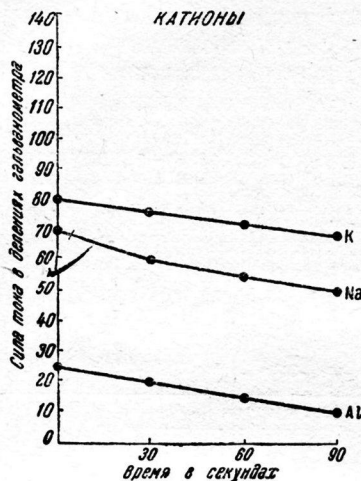


Рис. 2. Анелектротонический сдвиг в различных хлоридах. Напряжение = 1 V. Испытуемый Н-в, 7.VI:

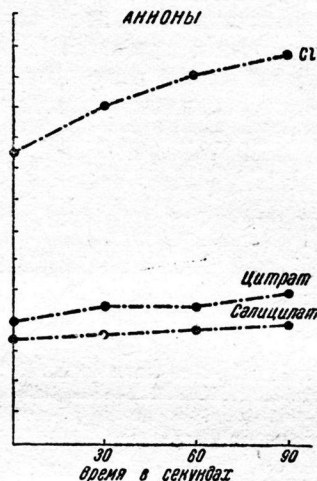


Рис. 3. Катэлектротонический сдвиг в различных слоях натрия. Напряжение = 1 V

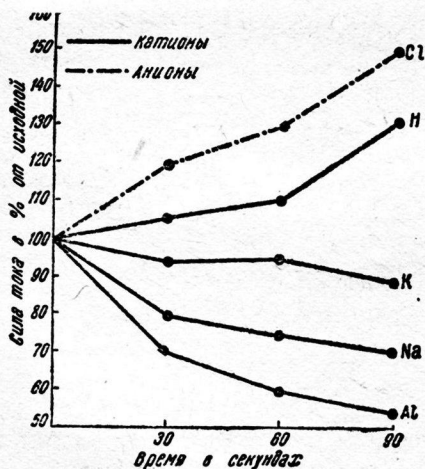


Рис. 4. Развитие электротона в растворах хлоридов. Испытуемый Н-в, 5.VI

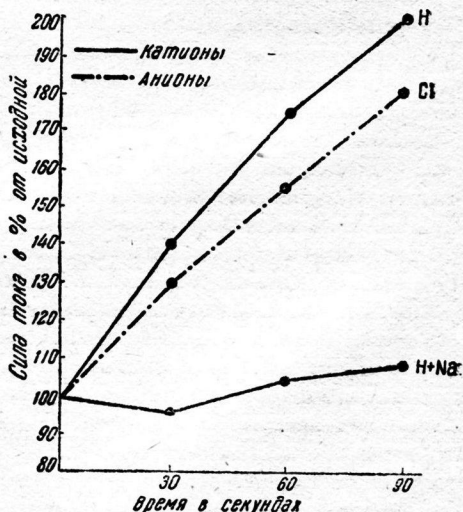


Рис. 5. Поведение Н-иона в чистом децинормальном растворе HCl и в присутствии избытка натрия ($\frac{1}{10}$ HCl + $\frac{9}{10}$ NaCl). Испытуемая Р-я, 3.VI

II. ЭЛЕКТРОТОНИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ПОСТОЯННОЙ СИЛЕ ТОКА

Опыты первой серии, несмотря на четкость получаемых данных, могли встретить серьезные возражения. При постоянном напряжении разная степень проницаемости кожи (чрезвычайно широко варьирующая) вызывала большое расхождение величин силы тока. Сила тока менялась не только от субъекта к субъекту, не только от полюса к полюсу,

но и для каждого субъекта на одном и том же полюсе в зависимости от ионов применяемого нами наружного раствора. Поэтому представлялось возможным предположить, что описанные нами особенности анодических и катодических сдвигов объясняются различными условиями эксперимента. Чтобы проверить это предположение, мы поставили новый цикл опытов, в котором для всех ионов сила тока была уравнена путем подбора соответствующего напряжения. Напряжения, выравнивающие силу тока, мы будем при дальнейшем изложении называть для краткости «эквивалентными».

Методика

Посредством подбора эквивалентных напряжений нам удалось провести наблюдения при 5 вариантах силы тока, соответственно равных 1, 5, 10, 25 и 50 делениям нашего стрелочного гальванометра (выраженная в абсолютных величинах сила тока составляла 0,8; 4,1; 8,3; 20,41 μ A). Основные материалы получены нами при средних значениях силы тока, так как при минимальной силе электротонические явления вырисовывались очень слабо, а при максимальной у испытуемых возникали болевые ощущения и значительная альтерация кожи.

Всего было поставлено 60 опытов.

Установив в различных растворах одинаковую силу тока в анодном и в катодном направлениях посредством подбора эквивалентных напряжений, мы прослеживали последовательно изменения силы тока на обоих полюсах в течение 90-секундного периода, согласно вышеописанной технике эксперимента.

Результаты

Опыты второго цикла, поставленные в более чистых условиях, чем предыдущие, подтвердили выявленные нами ранее закономерности.

Согласно современной теории электротона, для получения одинаковой силы тока на аноде и на катоде требуется наложить большее напряжение при анодном пропускании тока. Это действительно наблюдалось в растворах хлоридов, особенно резко проявляясь в хлористом алюминии. В растворах же с плохо проходящим анионом (цитратом, салицилатом), в особенности в растворе серной кислоты, для доведения величины i_k до постоянного уровня требовалось то же и даже большее напряжение, что и для i_a . Характерные соотношения эквивалентных напряжений показаны в табл. 3.

Таблица 3. Эквивалентные напряжения в разных растворах.
Испытуемый Г-н. 10.VII

Раствор	Напряжение в милливольтах		
	на аноде	на катоде	
NaCl	1 800	1 000	(Сила тока 10 делений гальванометра (8,3 μ A))
KCl	1 400	900	
AlCl ₃	2 900	800	
Na ₂ = цитрат	1 800	1 900	
Na = салицилат	1 800	2 000	

Из приведенных данных следует, что на фоне одинаковой исходной силы тока классическое соотношение эквивалентных напряжений, характеризующее первый признак электротона, может быть усилено, ослаблено или даже извращено путем подбора соответствующих ионов.

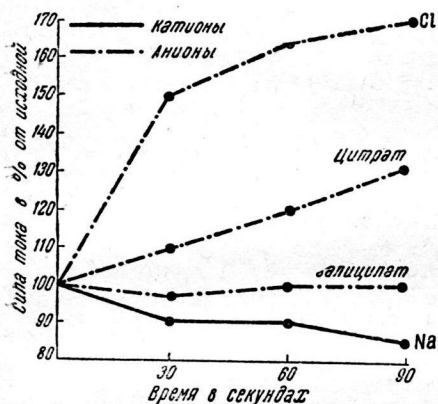
Кривые электротонических сдвигов, получаемые при одинаковой исходной силе тока, также свидетельствуют о влиянии ионов наружного

раствора; чем выше абсолютная сила тока, тем резче обнаруживаемые сдвиги (в частности, катодическое нарастание), поэтому при уравненной силе тока различия между ионами несколько сглаживаются. Тем не менее особенности развития ан- и катэлектротона в разных растворах, как показывают прилагаемые кривые, остаются достаточно четкими (рис. 4, 5, 6).

В отношении катионов установленная выше зависимость оказывается полностью сохраненной: хуже проникающий катион обуславливает обычно и более резкое «анодическое падение» во времени (см. рис. 4). Это вполне согласуется со схемой Эббеке.

Заканчивая характеристику анодических явлений, следует отметить поведение Н-иона, настолько необычное, что лишь после тщательной проверки наших данных мы убедились в их правильности. Как показывает рис. 4, несмотря на выравненную силу тока, Н-ион обнаружил свойство давать вместо анодического падения, характерного для прочих катионов, анодическое нарастание. Вследствие этого в растворах соляной и серной кислоты (децинормальной концентрации) не только исходная величина i_A становилась больше i_K , но и дальнейшее нарастание силы тока (деполяризация во времени) было выражено на аноде так же, а порой даже сильнее, чем на катоде. Это наблюдалось во всех 20 опытах, поставленных с ионом Н.

Рис. 6. Развитие электротона в растворах солей натрия. Испытуемый К-в. 9.VII



Повидимому, описываемое явление объясняется сильным ростом проницаемости, который происходит в резуль-

тате проникновения в кожу альтерирующего ее Н-иона.

О том, что здесь действительно играет роль вхождение Н-иона, а не изменение рН раствора, говорят контрольные опыты. Нами доказано, что увеличение анодной силы тока и последующий деполяризационный сдвиг значительно ярче обнаруживаются в чистом децинормальном растворе кислоты, чем при той же концентрации кислоты в присутствии избытка хлористого натрия [$1/_{10}$ HCl + $9/_{10}$ NaCl (рис. 5)].

Факт вхождения Н-иона в кожу подтвердился также появлением специфической болевой реакции. В слабых растворах кислот у испытуемых на аноде возникали болевые ощущения, отсутствующие при той же силе тока в растворах с другими катионами, а равно и при действии катода в растворах тех же кислот (приводим в табл. 4 характерный отрывок из протокола).

Эти наблюдения совпадают с данными Рейна (Rein H.), вгонявшего кислоты при помощи тока большего напряжения; как нам кажется, они могут быть связаны с теорией Гаца (Gaza), согласно которой Н-ион считается специфическим возбудителем боли.

Особый интерес представляют явления, разыгрывающиеся на катоде. Из рис. 6 видно, что на фоне равной исходной силы тока (10 делений гальванометра) катодическое нарастание, ярко выявляющееся при хорошо проникающем в кожу наружном анионе — хлоре, в растворах с плохо проникающими анионами — цитратом и салицилатом — значительно ослабевает или даже исчезает полностью (рис. 6).

Таким образом, чем хуже проникает в кожу анион на-

Таблица 4. Реакция на Н-ион. Из протокола испытуемой Т-я. 13.XI. Сила тока — 10 делений гальванометра

Время	Раствор	Полус	Эквивалентное на- пряжение в МВ	Сила тока в единицах гальванометра				Реакция испытуемой
				Исходная	через 30 сек.	через 60 сек.	через 90 сек.	
2 час. 00 мин.	HCl 1/10n	—	560	10	15	20	22	Реакции нет «Шиплет» «Успокаивается, пе- рестало щипать» «Очень больно», (по просьбе испытуе- мой ток выключен)
2 » 03 »	»	+	480	10	12	14	18	
2 » 06 »	»	—	460	10	15	17	20	
2 » 15 »	»	±	360	11	18	—	—	
2 » 25 »	»	—	560	10	15	17	20	Реакции нет «Очень щиплет»
2 » 27 »	»	+	2 480	10	10	9	8	
2 » 30 »	»	+	4 000	18	17	15	15	
2 » 40 »	»	+	400	10	15	18	22	

ружного раствора, тем слабее выражены явления ка-
тодической деполяризации.

Отсюда следует, что катодические явления в основном
зависят от проникновения в кожу анионов наруж-
ного раствора.

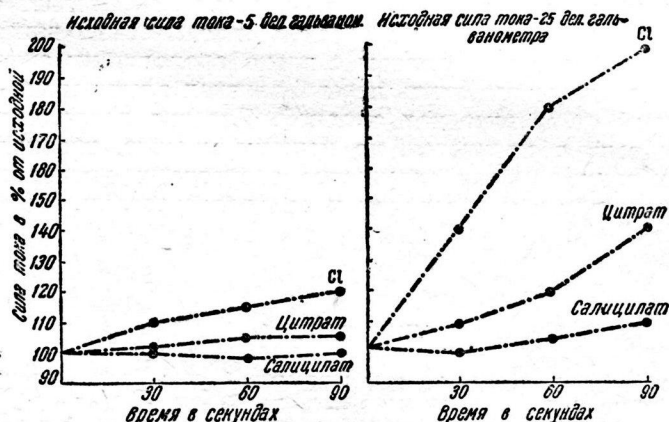


Рис. 7. Влияние силы тока на катодическую деполяри-
зацию в солях Na. Слева: исходная сила тока — 5 де-
лений гальванометра. Испыт. Н-в. 1.VI. Справа: исходная
сила тока — 25 делений гальванометра. Испыт. Н-в. 4.VI

Однако надо отметить, что в то время как первый признак элек-
тротона (исходное соотношение анодной и катодной силы тока) мог быть
не только ослаблен, но даже извращен при всех применявшихся нами
степенях силы тока, развитие катодической деполяризации во времени
поддавалось извращению с большим трудом. Чаще всего мы наблюдали
прекращение или резкое ослабление деполяризации. Очевидно, при до-
статочной силе тока и длительном его пропускании даже плохо прохо-
дящие анионы постепенно проникают в мембрану. Значение силы тока

для развития катодических явлений в разных растворах демонстрирует рис. 7. Из рисунка видно, что повышение силы тока способствует выявлению катодического сдвига, и при значительном увеличении ее до 25 делений (20,5 μA) деполяризация на катоде начинает возникать и в растворах с плохо проходящими анионами, что подтверждает нашу гипотезу о зависимости катэлектротона от проницаемости кожной мембраны для анионов наружного раствора.

ВЫВОДЫ

На основании всех изложенных экспериментальных данных мы можем сделать следующие выводы.

1. Изучение электротона в коже различных электролитов подтверждает схему, предложенную Эббеке, во всем, что касается анэлектротона. Чем хуже проходит в кожу катион наружного раствора, тем большую поляризацию он вызывает, тем ярче анэлектротон как в непосредственном проявлении, так и в развертывании во времени. Хорошо проникающий катион, в согласии со схемой Эббеке, дает более слабые поляризационные явления, т. е. меньший анэлектротон.

Отдельно следует упомянуть результаты вхождения H -иона, особенно легко проникающего и вызывающего извращения анэлектротона, очевидно, вследствие производимого им повреждения кожной мембраны.

2. Анионы, которым Эббеке не придавал значения, согласно нашим опытам, играют решающую роль в явлении катэлектротона.

В отличие от михаэлисовской коллоидной мембраны, из которой исходил Эббеке, человеческая кожа проницаема для анионов, причем ее проницаемость носит резко выраженный избирательный характер. Поэтому выбор аниона наружного электролита определяет собой возникновение или отсутствие классических катодических изменений проницаемости. Подбирая электролиты с плохо проходящим анионом, можно ослабить или даже извратить первый признак электротона — преобладание катодной силы тока над анодной. Явление катодического нарастания силы тока объясняется, по нашему мнению, проникновением в кожную мембрану анионов наружного раствора и производимым ими изменением мембраны, приводящим к ее деполяризации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ebbæcke U., Pflüg. Arch., 195, 1922; Pflüg. Arch., 211, 1926; Zschr. f. Biol., 91, 1931; Ergebnisse d. Physiol., 35, 1933. — 2. Labes R. u. Lain H., Arch. f. exp. Path., 125, 1927. — 3. Rein H., Handbuch der Haut- und Geschlechtskrank., I, T. 2, 1929. — 4. Schmitz u. Schaffer, Pflüg. Arch., 232, 1933. — 5. Васильев Л. Л., Труды Ин-та по изучению мозга им. Бехтерева, 7, 1937. — 6. Воронцов Д. С., Pflüg. Arch., 203, 1924; Pflüg. Arch., 207, 1925. — 7. Познанская Н., Физiol. журн. СССР, 28, 1940.

THE PHENOMENA OF PHYSICAL ELECTROTONE IN SOLUTIONS OF DIFFERENT ELECTROLYTES

by *N. Poznanskaya*

Department of Biological Physico-Chemistry (Head — Prof. D. L. Rubinstein), VIEM, Moscow

The following conclusions may be drawn from the author's experimental data.

1. The study of cutaneous electrotone with the use of different electrolyte solutions corroborates the scheme advanced by Ebbecke in all points concerning anelectrotone. The less readily the cation of the external solution permeates through the skin, the stronger is the polarization induced by this cation, and the more pronounced is the anelectrotone, both with respect to its immediate manifestation and to its evolution in the course of time. In conformity with the scheme of Ebbecke, readily permeating cations induce weaker polarization phenomena, *i. e.* a lesser anelectrotone.

Special mention must be made of the effects of the hydrogen ion, permeating most readily and causing inversion of the anelectrotone, evidently as a result of damage to the cutaneous membrane.

2. According to the author's experiments, the anions, to which Ebbecke attributed no importance, play a decisive rôle in the phenomenon of catelectrotone.

In contrast to the collodion membranes, taken as a point of departure by Ebbecke, the human skin is permeable to anions, the permeability being of a markedly selective kind. Therefore the choice of the anion of the external electrolyte determines the presence or absence of the classical cathodic alterations of permeability. By the selection of electrolytes with a poorly permeating anion, the first indication of electrotone, namely the predominance of cathodic over anodic strength or current, may be attenuated or even inversed. The phenomenon of cathodic increase of the strength of current is probably due to the permeation into the cutaneous membrane of the anions of the external solution, and to the induction by these anions of alterations of this membrane, leading to its depolarization.

НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

СООБЩЕНИЕ III. ЗАВИСИМОСТЬ ПРОЦЕССОВ ГЛИКОГЕНОЛИЗА В ПЕЧЕНИ ОТ ВИДОВЫХ И ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ТКАНИ¹

А. М. Брейтбург, А. С. Зиберт и М. Л. Мурер

Из патофизиологической лаборатории (зав. А. М. Брейтбург) отдела лечебного питания Всесоюзного института питания, Москва

Поступила в редакцию 5.V.1939 г.

Одним из наиболее спорных моментов современного представления об условиях развития процессов гликогенолиза является вопрос о зависимости их от свойств тканевого субстрата. Указанное обстоятельство выдвинуло перед нами задачу изучения влияния возрастных и видовых особенностей печеночной ткани на интенсивность процессов расщепления гликогена.

Техника излагаемых опытов заключалась в следующем. 3 г хорошо измельченной на холоду (на льду) печеночной ткани переносилось в охлажденный (тоже на льду) раствор Рингера или физиологический раствор (12 см³), к которому для предотвращения процессов гликолиза прибавлялся фтористый натрий. Первое исследование жидкости на содержание в ней сахара проводилось через одну минуту после погружения печеночной кашицы в раствор при содержании взвеси на льду. Это исследование давало возможность судить о количестве содержавшегося в печеночной ткани (или образовавшегося в ней во время ее растирания) так называемого «предобразованного» сахара. Затем печеночная взвесь переносилась в термостат (40°). Дальнейшие исследования жидкости проводились через каждые 30 минут на протяжении не менее 4 часов. Сахар определялся по методу Hagedorn-Iensen.

Предварительными исследованиями было установлено, что в параллельных опытах с печеночной тканью одного и того же вида животных (белые крысы) процессы расщепления гликогена протекают почти с одинаковой интенсивностью (табл. 1).

Исследования были направлены в первую очередь в сторону выяснения зависимости процессов гликогенолиза от количественного содержания гликогена в печеночной ткани.

Чтобы обеспечить различное содержание гликогена в печени, две группы белых крыс в течение длительного времени (около месяца) содержались на различных пищевых режимах (преимущественно белковом или преимущественно углеводном). В первом случае ежедневный пищевой рацион крыс состоял из яиц, молока, творога и жирного сырого мяса, во втором случае — из корнеплодов, молока, овса, белого хлеба и 10 г глюкозы. Для пополнения пищи витаминами к ней прибавлялось (во всех случаях) по 5 г моркови и по 10 см³ водного экстракта шиповника.

Применяя в течение месяца каждый из указанных пищевых режимов, нам удалось при преимущественно белковом рационе значительно снизить содержание гликогена в печени крыс, а при преимущественно углеводном режиме добиться резкого обогащения печени гликогеном. Так, если у контрольных крыс, находившихся на обычном смешанном рационе (естественно, без добавления глюкозы), содержание гликогена в печени в среднем равнялось 2,7%, то среднее содержание гликогена в печени «белковых» крыс снизилось до 1,1%, а у «углеводных» крыс достигло 3,8% (гликоген определялся по методу Pflüger).

Исследуя процессы гликогенолиза в печеночной кашице, полученной от указанных животных, вес которых колебался лишь в незначительных пределах (от 178 до 193 г), нам удалось установить, что интенсивность процессов расщепления гликогена в этих случаях находится

¹ Сообщение I — Архив биологических наук, XLIX, стр. 46, 1938.

Сообщение II — Вопросы питания, 8, стр. 44, 1939.

В полном соответствии с содержанием гликогена в печеночной ткани (табл. 2).

Таблица 1. Сопоставление параллельных исследований

Содержание сахара в мг% в жидкости Рингера															Примечания
№ опытов п/п	Вес животных в г	№ колбочки	до термо-стага	после пребывания в термостате в течение											
				30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	150 мин.	180 мин.	210 мин.	240 мин.	270 мин.	300 мин.		
1	176	I	3	10	37	63	91	126	161	203	247	293	342	2,4% гликогена в печени	
		II	4	10	35	66	89	122	156	198	246	291	—		
		III	4	8	35	63	93	128	157	201	239	287	334		
		IV	3	11	38	67	90	121	153	195	243	289	341		
		V	2	10	41	62	94	124	159	205	248	297	348		
2	183	I	8	27	62	99	134	172	214	259	304	—	—	3,1% гликогена в печени	
		II	11	32	65	102	139	174	218	263	310	—	—		
		III	6	24	58	96	131	177	211	253	303	—	—		
3	174	I	0	9	23	41	62	91	123	156	193	—	—	1,9% гликогена в печени	
		II	3	12	26	45	64	92	127	158	201	—	—		
		III	4	12	24	40	63	87	121	154	197	—	—		

Таблица 2. Зависимость процессов гликогенолиза в печеночной ткани от содержания в ней гликогена. Крысы

№ опытов п/п	Вес животных в г	Содержание гликогена в печени в %	Содержание сахара в жидкости в мг%									Примечания
			до термостата	после пребывания в термостате в течение								
				30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	150 мин.	180 мин.	210 мин.	240 мин.	
1	179	0,8	2	10	32	54	79	108	123	132	139	Преимущественно белковая диета
2	186	1,4	6	18	43	68	94	128	156	172	178	
3	182	1,6	3	21	42	74	108	141	172	194	209	
4	191	1,2	0	8	29	57	84	119	157	173	181	
5	187	0,6	3	11	31	49	71	96	119	137	148	
Среднее	185	1,1	3	14	36	60	87	118	145	162	171	Преимущественно углеводная диета
6	193	4,3	6	27	59	94	146	199	252	314	387	
7	184	3,9	11	43	74	113	155	201	249	303	364	
8	183	5,1	9	37	87	138	194	251	317	379	418	
9	178	2,7	4	29	56	89	126	173	218	263	311	
10	187	2,9	4	33	67	104	143	192	246	304	371	
Среднее	185	3,8	7	34	69	108	153	203	256	313	370	

Однако эта зависимость проявляется далеко не во всех случаях. Особенно значительные отклонения наблюдаются в опытах с печеночной тканью животных разного возраста. Так, при использовании печеночной ткани молодых (неполовозрелых) крыс (вес 50—70 г) можно было отметить, что процессы гликогенолиза развиваются медленнее и не дости-

Таблица 3. Влияние возрастных особенностей на процессы гликогенолиза в печеночной ткани крыс

№ опытов п/п	Вес животных в г	Содержание гликогена в печени в %	Содержание сахара в жидкости в мг%								
			до термостата	в термостате через							
				30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	150 мин.	180 мин.	210 мин.	240 мин.
1	53	3,3	2	8	21	36	51	69	97	124	159
2	61	2,9	4	11	19	32	49	56	89	119	143
3	72	3,1	3	14	28	54	87	114	147	179	211
Среднее	62	3,1	3	11	23	41	62	80	111	141	171
4	226	2,6	7	26	48	76	108	152	206	254	308
5	239	3,0	4	21	42	69	102	149	207	264	321
6	252	2,3	9	18	31	66	101	132	174	213	257
Среднее	239	2,6	7	22	40	70	104	144	196	244	295

гают столь значительных величин, как в опытах с печеночной тканью старых животных (вес 220—250 г) (табл. 3).

На основании изложенных выше данных естественно было предположить, что и в этом случае указанные отличия обуславливаются в первую очередь различным содержанием гликогена в печени старых и молодых животных. Однако исследования, специально проведенные в этом направлении, не подтвердили указанного предположения. Как видно из приведенных в табл. 3 данных, печень молодых животных содержит обычно даже несколько большее количество гликогена, чем печень старых животных. И вместе с тем именно в печеночной ткани молодых животных, где, казалось бы, создаются наиболее благоприятные условия для развития процессов гликогенолиза, интенсивность последних оказывается выраженной значительно слабее.

Ввиду того что своеобразным отличием изложенных опытов явилось использование не вполне однородного по возрасту материала, возникло предположение, что именно возрастными особенностями печеночной ткани обуславливаются описанные выше отклонения в развитии процессов гликогенолиза. Это предположение побудило нас использовать также материал, отличающийся уже не возрастными, а видовыми особенностями.

Нужно, однако, отметить, что использование этого материала встретило серьезное затруднение. Дело в том, что интенсивность эмбрионального и постнатального развития животных разного вида, как и продолжительность их жизни, бывает различной. В силу этого нередко трудно бывает определить, в каком возрасте животное одного вида соответствует по своим свойствам животному другого вида.

Наши исследования были проведены на щенках и котят в первые дни после рождения, когда эти животные по своим возрастным особенностям наиболее близко подходят друг к другу, а затем и на крольчатах. С указанной целью были использованы две кошачьи семьи, из которых одна состояла из трех, а другая из двух котят. Котята первой семьи были в возрасте 7 дней, а два котенка второй семьи были введены в опыт на 9-й день после рождения. Три щенка также одной семьи были использованы на 8-й день их жизни. Все котята и щенки находились на нормальном материнском питании.

Исследования, проведенные над указанным материалом, позволили

установить, что в печеночной ткани котят и щенков процессы гликогенолиза развиваются с различной интенсивностью. Так, оказалось, что расщепление гликогена в печеночной кашице, полученной от котят, протекает с большей скоростью и достигает более значительных величин, чем в печеночной кашице щенков, хотя содержание гликогена в обоих случаях было сравнительно одинаковым (табл. 4).

Таблица 4. Влияние видовых особенностей на процессы гликогенолиза в печеночной ткани

№ опытов п/п	Животные	Возраст животных в днях	Содержание сахара в жидкости в мг%									Содержание гликогена в печени в %
			до термостата	в термостате через								
				30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	150 мин.	180 мин.	210 мин.	240 мин.	
1	Котенок № 1.	7	18	66	122	183	226	271	332	396	464	2,8
2	» № 2.	7	22	105	183	261	346	432	529	594	633	3,1
3	» № 3.	7	10	51	118	179	242	301	374	452	517	2,6
4	» № 4.	9	31	59	101	147	193	241	306	369	436	2,5
5	» № 5.	9	19	47	92	139	186	232	291	258	421	2,7
	Среднее	—	20	66	123	182	238	295	366	434	494	2,8
6	Щенок № 1.	8	11	43	77	119	163	221	283	337	393	3,2
7	» № 2.	8	9	44	81	118	157	199	242	294	341	2,8
8	» № 3.	8	14	39	66	97	139	181	227	274	328	2,9
	Среднее	—	11	42	75	111	153	200	251	302	354	3,0
9	Кролик № 1	11	34	67	119	187	293	411	517	567	598	2,4
10	» № 2.	11	42	83	137	193	276	389	504	549	583	2,8
11	» № 3.	11	23	59	108	171	262	359	453	501	524	2,1
	Среднее	—	33	69	121	183	277	386	491	539	568	2,4

Своеобразное развитие процессов гликогенолиза было обнаружено и в опытах над печеночной тканью трех крольчат (из одной и той же семьи), введенных в опыт на 1-й день жизни. Интенсивность процессов расщепления гликогена выразилась значительно резче, чем в опытах с печеночной тканью котят. Вместе с тем содержание гликогена в печеночной ткани крольчат было ниже, чем в печени котят и щенков. Таким образом, и в этих опытах зависимость процессов гликогенолиза от количественного содержания гликогена в печени не нашла своего отражения.

Вместе с тем повторные опыты с печеночной тканью животных одного и того же вида (котят) и в данном случае, как и в описанных выше опытах с печеночной тканью крыс (табл. 2), подтвердили, что интенсивность процессов гликогенолиза находится в прямой зависимости от содержания гликогена в печеночной ткани. Так, при использовании печеночной ткани, взятой от котят в возрасте 37 дней, находившихся на преимущественно углеводной диете, процессы расщепления гликогена развивались значительно быстрее, чем в опытах с печеночной тканью котят, находившихся на белковой диете (табл. 5). Более высокое содержание гликогена в печеночной ткани «углеводных» котят (3,8%) сочеталось с большей интенсивностью процессов расщепления гликогена, в то время как низкое содержание гликогена в печени «белковых» котят (1,5%) было связано с противоположным эффектом.

Таблица 5. Зависимость процессов гликогенолиза в печеночной кашице котят от содержания в ней гликогена

№ опытов п/п	Вес животных в г	Содержание гликогена в пе- чени в %	Содержание сахара в жидкости в мг%									Примечания
			до термо- стата	в термостате								
				30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	150 мин.	180 мин.	210 мин.	240 мин.	
1	348	1,7	9	28	54	99	151	211	273	316	349	} Преимущественно белковая диета
2	336	1,9	11	19	43	71	104	147	206	254	283	
3	364	1,4	14	23	40	63	98	132	194	213	307	
Сред- нее	349	1,5	11	23	44	77	117	163	224	274	313	
4	332	3,9	91	62	103	152	214	280	356	434	527	} Преимущественно углеводная диета
5	408	3,7	28	59	101	163	249	338	414	493	508	
Сред- нее	370	3,8	29	60	102	157	231	309	385	463	567	

Таким образом, указанная зависимость представляется, несомненно, вполне реальной, но неперенным условием ее выявления является использование однородного материала.

ВЫВОДЫ

Интенсивность процессов гликогенолиза в печени, при прочих равных условиях, определяется не только количественным содержанием в ней гликогена, но и теми специфическими особенностями печеночной ткани, которые обуславливаются возрастными и видовыми отличиями животных.

THE NEURO-HUMORAL REGULATION OF METABOLIC PROCESSES

III. THE DEPENDENCE OF HEPATIC GLYCOGENOLYSIS ON GENERIC AND AGE CHARACTERISTICS OF THE LIVER TISSUE

by *A. M. Breitburg, A. S. Siebert and M. L. Mirer*

Laboratory of Pathophysiology (Head — A. M. Breitburg)
Dept. of Dietotherapy of the All-Union Research
Institute of Nutrition, Moscow

The authors demonstrate that the intensity of glycogenolysis is in direct relation to the level of glycogen content in the liver tissue, if quite uniform material is used with regard to the species and age of experimental animals. The process of glycogenolysis is markedly affected by age and generic differences of liver tissue. With one and the same level of glycogen content, the intensity of glycogen breakdown is considerably higher in the liver tissue of old animals than in the liver tissue of young (sexually immature) animals. In the liver tissue of young rabbits (aged 11 days) glycogenolysis proceeds at a higher rate than in the liver tissue of kittens (aged 8—10 days) or of puppies (aged 8 days), although the glycogen content of the liver is lower in the rabbits than in kittens or puppies. It follows that the processes of glycogenolysis in liver tissue depend not only on the level of glycogen content, but likewise on specific properties of the tissular substrate, connected with generic differences and the age of the animals.

НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

СООБЩЕНИЕ IV. ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОЗЫ НА РАЗВИТИЕ ПРОЦЕССОВ ГЛИКОГЕНОЛИЗА В ПЕЧЕНОЧНОЙ ТКАНИ¹

А. М. Брейтбург и М. Л. Мурер

Из патофизиологической лаборатории (зав. А. М. Брейтбург) отдела лечебного питания Всесоюзного института питания, Москва

Поступила в редакцию 5.V.1939 г.

Длительные наблюдения за развитием процессов гликогенолиза в печеночной кашице крыс позволили установить, что торможение этих процессов, вызываемое (спустя 6—7 часов от начала опыта) скопляющейся в жидкости глюкозой, проявляется во многих случаях с весьма различной интенсивностью. Вместе с тем в опытах с расщеплением гликогена в чистых его растворах указанное торможение (при сохранении всех условий ферментализа) возникает обычно при сравнительно одинаковой концентрации сахара в жидкости. Принимая во внимание изложенные в предыдущем сообщении данные о зависимости процессов гликогенолиза от возрастных и видовых особенностей печеночной ткани, естественно было предположить, что и различная интенсивность торможения этих процессов глюкозой также обуславливается особенностями печеночного субстрата. Анализ этого предположения и явился содержанием настоящей работы.

Как установили проведенные исследования² (табл. 1), торможение процессов гликогенолиза скопляющейся в жидкости глюкозой наиболее выражено в опытах с печеночной тканью молодых (неполовозрелых) крыс, вес которых не превышает 50—60 г (случаи 1—2). При этом указанное торможение наступает обычно, как только концентрация сахара в жидкости достигает 350—400 мг%. Следует отметить, что гликогенолиз в указанных случаях останавливается, несмотря на высокое еще содержание гликогена в печеночной ткани (в среднем 1,1%). Это количество гликогена, являющееся обычно вполне достаточным для интенсивного развития процессов гликогенолиза в начале опыта, в данном случае остается совершенно неиспользованным.

Аналогичная (правда, менее выраженная) картина наблюдается и в опытах с печеночной тканью половозрелых животных (табл. 1, № 4—6).

Однако в этих случаях торможение процессов гликогенолиза наблюдается при значительно большей концентрации сахара в жидкости, а именно при 500—600 мг%. При этом, естественно, к концу 9-го часа наблюдения в печеночной кашице остается неиспользованным значительно меньшее количество гликогена (около 16% первоначального его количества), чем в опытах с печеночной тканью молодых животных.

Еще слабее выявляется торможение процессов гликогенолиза при использовании печеночной ткани сравнительно старых животных, вес

¹ Сообщение I, Архив биологических наук, XLIX, стр. 46, 1938.

Сообщение II, Вопросы питания, 8, стр. 44, 1939.

Сообщение III, см. предыдущую работу в этом же выпуске.

² Методика исследований изложена в сообщении III.

Таблица 1. Явления торможения процессов гликолиза в печеночной кашице крыс¹

№ п/п	Вес животных в г	Содержание гликогена в печени в %	Содержание сахара в жидкости в мг%														до термоста-та	после пребывания печеночной кашицы в термостате в течение												270 мин.																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
			30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	150 мин.	180 мин.	210 мин.	240 мин.																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
											180 мин.	210 мин.	240 мин.	270 мин.	300 мин.	330 мин.		360 мин.	390 мин.	420 мин.	450 мин.	480 мин.	510 мин.	540 мин.																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
1	51	2,9	2	9	19	53	85	117	153	197	(44)	243	(46)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									

¹ Величины прироста сахара в жидкости за каждые 30 минут заключены в скобки.

которых колеблется в пределах 220—250 г. В этих случаях через 7—8 часов от начала опыта хотя и наблюдается известное снижение указанных процессов, все же оно никогда не достигает пределов полного их торможения и связано скорее с полным использованием запасов гликогена в печеночной кашеце, чем с угнетением процессов его расщепления (табл. 1, № 7—9). Во всяком случае при этих исследованиях в печеночной кашеце к концу опыта (через 9 часов) совершенно не удается уже обнаружить гликогена.

Таким образом, следует признать несомненным, что не только интенсивность процессов гликогенолиза, но и степень торможения их скопляющейся в жидкости глюкозой находится в зависимости от возрастных особенностей печеночной ткани. Этот вывод получил полное подтверждение и в дальнейших исследованиях.

Оказалось, что в тех случаях, когда под влиянием скопляющегося в жидкости сахара почти совершенно приостанавливается дальнейшее расщепление гликогена, смена жидкости восстанавливает интенсивность этих процессов гликогенолиза (табл. 2, стр. 76). В результате расщепление гликогена протекает почти до полного его использования.

С другой стороны, предварительное прибавление глюкозы к жидкости, в которую вносится печеночная кашеца, ускоряет наступление торможения процессов гликогенолиза, так как, благодаря этому, необходимая для указанной цели концентрация глюкозы достигается в жидкости значительно раньше. Так, если в изложенных выше исследованиях с печеночной тканью неполовозрелых животных (крыс) торможение развивалось обычно спустя 6—7 часов от начала опыта, то после предварительного прибавления глюкозы в количестве 300 мг⁰/о указанный эффект наблюдался уже через 2½—3 часа (табл. 3). При при-

Таблица 3. Влияние различных концентраций глюкозы на процессы гликогенолиза в печеночной кашеце неполовозрелых крыс

№ п/п	Вес животных в г	Содержание гликогена в печени в %	Количество прибавленной глюкозы в мг ⁰ /о	Содержание сахара в жидкости в мг ⁰ /о							
				до термостата	после пребывания печеночной кашецы в термостате в течение						
					30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	150 мин.	180 мин.	210 мин.
1	51	2,9	300	294 (—6)	302	316	331	353	387	406	411
2	64	2,8	300	291 (—9)	309	321	339	365	394	408	409
3	61	2,6	300	296 (—4)	304	319	327	349	378	411	418
4	61	2,6	500	483 (—17)	493 (—7)	504	504	507	506	511	511
5	71	3,1	300	293 (—7)	311	326	343	369	402	419	423
6	71	3,1	500	488 (—12)	496 (—4)	501	503	501	506	508	508
7	71	2,7	500	486 (—14)	499 (—1)	501	501	506	502	504	504

бавлении же еще больших количеств глюкозы, например, 500 мг⁰/о, процессы гликогенолиза почти не возникали вовсе. Таким образом, скопление глюкозы в жидкости, в которой взвешена печеночная кашеца, является действительно основным моментом, вызывающим торможение процессов расщепления гликогена.

Вместе с тем предварительное прибавление глюкозы к жидкости в опытах с печеночной тканью старых животных почти не оказывает никакого влияния на процессы гликогенолиза, если только концентрация сахара не достигает при этом 800 и даже 1 000 мг⁰/о. Только при достижении указанных концентраций удается в отдельных случаях наблюдать известное снижение интенсивности процессов расщепления гликогена (табл. 4).

Постоянство, с которым наблюдается указанное явление, не оставляет сомнений в закономерности его развития.

Принимая во внимание, что то или иное решение этого вопроса должно сыграть серьезную роль в анализе механизма регуляции процессов гликогенолиза, дальнейшие исследования были направлены в сторону изучения явлений торможения указанных процессов в условиях влияния инсулина и адреналина.

На основании изложенных данных естественно было рассчитывать, что адреналин, способствующий резкой активизации процессов гликогенолиза, должен одновременно с этим препятствовать возникновению явлений торможения этих процессов, в то время как под влиянием инсулина должны возникать диаметрально противоположные соотношения. Эти исследования потребовали прежде всего определения тех оптимальных условий, при которых особенности влияния инсулина и адреналина могли бы быть выявлены с максимальной отчетливостью. С этой целью необходимо было установить, с одной стороны, те дозы адреналина и инсулина, которые могли бы оказаться наиболее эффективными в отношении процессов гликогенолиза в печени, а с другой стороны, тот момент изоляции печеночной ткани (после введения указанных гормонов), который предшествовал бы развитию в организме компенсаторных явлений. Эти вопросы получили свое разрешение в следующих опытах.

36 крыс и 18 кроликов составили две группы подопытных животных. Животные одной группы были предназначены для изучения влияния адреналина («адреналиновые» животные), а животные другой группы — инсулина («инсулиновые» животные). Каждая из указанных двух групп была в свою очередь поделена на три подгруппы соответственно дозе вводимого адреналина или инсулина. Так, 6 крыс и 3 кролика первой подгруппы «адреналиновых» животных получили по 0,25 мг адреналина на 1 кг веса животного; то же количество крыс и кроликов второй подгруппы получило по 0,5 мг адреналина, и, наконец, животные третьей подгруппы получили по 1,0 мг на 1 кг веса животного.

Аналогично этому 6 крыс и 3 кролика первой подгруппы «инсулиновых» животных получили по 0,05 единицы инсулина на 1 кг веса животного; крысы и кролики второй подгруппы — по 0,1 единицы, а животные третьей подгруппы — по 0,2 единицы инсулина на 1 кг веса.

Животные каждой из указанных подгрупп умерщвлялись (для изоляции печени) не одновременно, а через различные промежутки времени после введения инсулина или адреналина (30, 60 и 120 минут).

Проведенные исследования позволили прийти к следующему заключению. Использование доз адреналина, не превышающих 0,5—1,0 мг на 1 кг веса животного, с последующей изоляцией печени не позднее 30—40 минут после его введения и применение доз инсулина в пределах 0,1 единицы на 1 кг веса животного при изоляции печени точно через 30 минут после инъекции инсулина обеспечивают наиболее благоприятные условия для изучения влияния указанных гормонов на развитие процессов гликогенолиза в печеночной ткани и на степень торможения их освобождающейся глюкозой.

Эти исследования были проведены над двумя группами крыс, отличающимися возрастными особенностями. Одна из них состояла из неполовозрелых крыс, вес которых колебался в пределах 50—60 г; в состав второй группы входили взрослые животные весом в 220—250 г. Результаты, полученные при проведении указанных исследований, настолько отчетливо выявили характер влияния адреналина и инсулина и были так легко воспроизводимы, что позволили ограничиться сравнительно небольшим числом подопытных животных.

Отличительной особенностью влияния адреналина является резкая активация процессов гликогенолиза при чрезвычайно сниженном содержании гликогена в печени, иначе говоря — в условиях, наименее благоприятных для усиления процессов расщепления гликогена (табл. 5).

Таблица 5. Влияние адреналина на процессы гликогенолиза в печеночной кашице крыс

№ п/п	Вес животных в г	Содержание гликогена в печени в %	Доза адреналина в мг на кг	до термостата	Содержание сахара в жидкости в мг ⁰ / ₁₀ после пребывания в термостате в течение							
					30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	150 мин.	180 мин.	210 мин.	240 мин.
1	59	0,8	0,5	14	41	76	118	159	211	223	224	224
2	63	0,6	0,5	27	69	111	153	167	184	188	186	189
3	54	0,9	0,5	11	33	69	107	186	263	279	281	281
4	55	0,8	0,5	21	58	103	159	221	228	233	238	236
5	61	0,1	0,5	18	44	83	127	146	151	149	148	153
Среднее	58	0,7	0,5	18	49	88	133	176	207	214	216	217
6	221	0,7	0,5	31	63	108	151	218	219	224	226	226
7	236	1,1	0,5	24	68	121	186	264	234	241	242	242
8	247	0,9	0,5	19	43	74	123	189	227	234	235	235
9	243	0,9	0,5	26	53	87	129	194	247	254	254	254
Среднее	237	0,9	0,5	25	55	97	147	209	232	238	239	239

Обращает на себя внимание и тот факт, что обогащение жидкости (в которую погружается печеночная кашица) сахаром начинается в данном случае еще при сохранении взвеси на льду. Так, в опытах с печеночной тканью контрольных животных (сообщение III, табл. 3) концентрация сахара в жидкости до помещения взвеси в термостат никогда не превышает 7—8 мг⁰/₁₀; чаще всего она колеблется в пределах 2—4 мг⁰/₁₀. В опытах же с печеночной тканью «адреналиновых» животных, как видно из приведенных в табл. 4 данных, эта концентрация достигает 20, а нередко даже и 30 мг⁰/₁₀. Указанное обстоятельство дает основание полагать, что печеночная ткань «адреналиновых» крыс еще при жизни последних содержит большое количество свободного сахара, который затем, при погружении печеночной кашицы в жидкость, легко переходит в нее.

Еще одно обстоятельство является характерным для развития процессов гликогенолиза в печеночной ткани «адреналиновых» крыс. Оно заключается в том, что в указанных опытах совершенно не проявляется влияние возрастных особенностей печеночной ткани. Вызванное адреналином усиленное расщепление гликогена в печеночной ткани наблюдается в равной мере как при использовании печени старых животных, так и в опытах с печенью молодых (неполовозрелых) крыс.

Совершенно противоположные изменения в развитии процессов гликогенолиза в печеночной ткани возникают под влиянием инсулина. Эти исследования, как и опыты с адреналином, были также проведены над двумя группами крыс, отличавшимися только своими возрастными особенностями.

Как видно из представленных в табл. 6 данных, интенсивность процессов гликогенолиза в печеночной кашице «инсулиновых» животных оказывается чрезвычайно ослабленной. Этот момент оказывается достаточно четко выраженным как в опытах с печеночной тканью молодых (неполовозрелых), так и старых животных. При этом следует обратить внимание на то обстоятельство, что слабое развитие процессов расщепления гликогена в печеночной ткани «инсулиновых» крыс протекает при исключительно высоком содержании в ней гликогена, иначе

Таблица 6. Влияние инсулина на процессы гликогенолиза в печеночной каше к крыс

№ п/п	Вес животных в г	Содержание гликогена в печени в %	Доза инсулина в единицах на 1 кг	Содержание сахара в жидкости в мг ⁰ / ₀								
				до термостата	после пребывания в термостате в течение							
					30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	150 мин.	180 мин.	210 мин.	240 мин.
1	66	4,2	0,1	2	6	11	21	32	46	66	89	117
2	71	4,6	0,1	0	8	15	24	36	48	71	93	126
3	63	3,7	0,1	0	4	12	20	29	42	57	74	97
4	57	3,9	0,1	3	9	18	27	38	51	65	80	101
5	54	3,6	0,1	2	7	13	19	27	37	51	68	89
Среднее	62	4,0	0,1	1	7	14	22	32	45	62	81	106
6	241	3,6	0,1	0	7	15	23	31	43	59	82	109
7	234	3,4	0,1	2	8	17	26	35	47	63	86	106
8	251	3,9	0,1	4	11	19	32	48	64	81	102	125
9	239	3,6	0,1	3	9	16	27	40	57	76	96	114
10	243	4,1	0,1	0	4	12	21	31	43	56	72	94
Среднее	241	3,7	0,1	2	8	16	26	37	51	67	88	110

говоря — на фоне весьма благоприятных условий для развития процессов гликогенолиза.

Описанное влияние инсулина и адреналина на интенсивность процессов гликогенолиза нашло соответствующее отражение и в развитии торможения этих процессов. Так, оказалось, что при прибавлении глюкозы к печеночной каше «адреналиновых» крыс торможение процессов гликогенолиза не возникает даже и в тех случаях, когда концентрация сахара в жидкости достигает 1 000 и больше миллиграмм-процентов. В противоположность этому в опытах с печеночной тканью «инсулиновых» животных достаточно бывает прибавить к жидкости всего лишь 100—150 мг% глюкозы, чтобы полностью (или в отдельных случаях почти полностью) сразу же приостановить расщепление гликогена.

При этом обращает на себя внимание тот факт, что инсулин и адреналин и в этих опытах совершенно устраняют то влияние возрастных особенностей печеночной ткани на развитие торможения процессов гликогенолиза глюкозой, которое с такой закономерностью обнаруживалось в описанных выше опытах с тканью контрольных животных.

Резкое и быстрое торможение процессов расщепления гликогена, развивающееся в печеночной ткани «инсулиновых» крыс, наблюдается как при использовании ткани молодых (неполовозрелых) животных, так и в опытах со старыми крысами. Точно так же и полное устранение явлений торможения, наблюдающееся под влиянием адреналина, оказывается характерным для печеночной ткани не только старых, но и молодых животных.

Следовательно, инсулин и адреналин, действительно, как бы нивелируют (по крайней мере по отношению к процессам гликогенолиза) возрастные особенности печеночной ткани, вызывая, по видимому, своеобразные и специфичные изменения ее свойств. Последнее находит свое подтверждение и в следующих данных.

При анализе кривых гликогенолиза, протекающего на фоне предварительно прибавленной глюкозы, жидкость, в которой взвешена пече-

ночная каша, в первые моменты опыта не только не обогащается сахаром, но, наоборот, даже как бы теряет его (в табл. 3 и 4 эта потеря приводится в соответствующих величинах со знаком «минус»). Степень этого исчезновения сахара из жидкости при прочих равных условиях находится в непосредственной зависимости от количества прибавленной глюкозы. Опыт установил, что чем больше сахара прибавляется к жидкости, тем большее его количество исчезает при последующем внесении в жидкость печеночной кашицы. Обращает на себя внимание тот факт, что указанная потеря сахара наступает очень быстро; ее легко удастся обнаружить уже спустя 1 минуту после внесения печеночной кашицы в раствор. При этом перенесение взвеси в термостат сопровождается нередко дальнейшим исчезновением из жидкости еще некоторого количества сахара. Длительность этого эффекта оказывается, однако, сравнительно небольшой. В значительнейшем числе случаев уже через 30 минут содержания взвеси в термостате можно бывает установить в жидкости исходную концентрацию глюкозы. Таким образом, это явление оказывается вполне обратимым.

Дальнейшие наблюдения установили, что если исследования проводятся не над однородным материалом, то степень исчезновения прибавленного сахара из раствора находится в зависимости не только от концентрации глюкозы, но и от свойств самой печеночной ткани. Так, оказалось, что в опытах с печеночной кашицей неполовозрелых крыс исчезновение сахара из жидкости наблюдается при значительно меньших концентрациях глюкозы, чем в опытах с тканью старых животных. В первом случае достаточно бывает прибавить к раствору 100 мг% глюкозы, чтобы спустя одну минуту после погружения печеночной кашицы в раствор обнаружить известную потерю сахара, в то время как во втором случае этот же эффект можно наблюдать при прибавлении лишь значительно больших количеств сахара—300 и даже 500 мг%. Следовательно, не только развитие процессов гликогенолиза, как и не только возникновение торможения этих процессов, находится в теснейшей зависимости от возрастных особенностей печеночной ткани, но и исчезновение сахара из раствора при условии предварительного прибавления к нему глюкозы в значительной мере определяется этими же особенностями.

Исключительной четкости достигает указанное явление в опытах с печеночной кашицей «адреналиновых» и «инсулиновых» животных. В то время как при использовании печеночной ткани «инсулиновых» животных степень исчезновения сахара из раствора достигает максимальных величин, в опытах с тканью «адреналиновых» животных этот эффект либо вовсе не наблюдается, либо отмечается при использовании лишь исключительно высоких концентраций глюкозы (1 000 мг%). При этом следует отметить тот факт, что и в данном случае полностью нивелируются возрастные особенности печеночной ткани. Резкое исчезновение сахара из жидкости в опытах с печеночной тканью «инсулиновых» животных при применении сравнительно низких концентраций глюкозы (50—100 мг) наблюдается не только в тех случаях, когда в опыт вводятся молодые (неполовозрелые) животные, но и тогда, когда используется ткань старых животных. Точно так же и в опытах с «адреналиновыми» животными исчезновение сахара из раствора не наблюдается в равной мере как при использовании ткани старых животных, так и при применении печеночной ткани молодых животных.

Таким образом, эти данные вполне подтверждают высказанное выше положение, что адреналин и инсулин вызывают какие-то специфические изменения свойств печеночной ткани, обуславливающие возникновение своеобразных отклонений как в развитии процессов гликогено-

лиза, так и в торможении этих процессов сахаром, скопляющимся в окружающей печеночную кашицу жидкости.

ВЫВОДЫ

1. Процессы гликогенолиза, развивающиеся в печеночной кашице крыс, протекают не до полного использования содержащегося в кашице гликогена.

Освобождающаяся при этом глюкоза вызывает торможение процессов гликогенолиза. Интенсивность этого торможения определяется не только концентрацией глюкозы, но и возрастными особенностями печеночной ткани.

В печеночной ткани молодых (неполовозрелых) крыс торможение процессов гликогенолиза начинается при более низких концентрациях сахара в жидкости, чем в опытах с тканью старых животных.

2. Адреналин и инсулин, оказывающие резкое влияние на процессы гликогенолиза, в значительной мере изменяют и условия торможения этих процессов сахаром. В то время как в печеночной кашице, полученной от «инсулиновых» животных, возникновение торможения процессов гликогенолиза наблюдается при весьма низких концентрациях сахара в жидкости, при использовании печеночной кашицы «адреналиновых» животных наблюдается противоположный эффект — либо полное отсутствие торможения, либо возникновение его при исключительно большом скоплении сахара в жидкости.

3. При погружении печеночной кашицы в раствор, к которому предварительно прибавлено некоторое количество глюкозы, уже спустя 1 минуту (при сохранении взвеси на льду) обнаруживается исчезновение из раствора некоторого количества глюкозы. В опытах с вполне однородным материалом степень этого исчезновения находится в прямой зависимости от количества прибавленной глюкозы. В опытах же с печеночной тканью животных разного возраста наибольшая степень исчезновения сахара из жидкости наблюдается при использовании ткани молодых животных и наименьшая — при применении ткани старых животных. Явление это вполне обратимо.

Максимальная степень исчезновения прибавленного сахара из жидкости наблюдается в опытах с печеночной тканью «инсулиновых» животных. Это явление почти совершенно не отмечается в опытах с печеночной тканью «адреналиновых» животных.

THE NEURO-HUMORAL REGULATION OF METABOLIC PROCESSES

IV. THE INFLUENCE OF GLUCOSE ON THE DEVELOPMENT OF THE PROCESS OF GLYCOGENOLYSIS IN LIVER TISSUE

by *A. M. Breitburg and M. L. Mirer*

Laboratory of Pathophysiology (Head M. A. Breitburg),
Dept. of Dietotherapy of the All-Union
Research Institute of Nutrition, Moscow

Glucose set free in the course of glycogen cleavage in rat liver mince, causes—after a certain concentration has been attained—an inhibition of the processes of glycogenolysis.

Age differences of the liver tissue play an important part in the above-mentioned phenomenon of inhibition. Thus, the inhibition of glycogenolysis in experiments with the liver tissue of young (sexually immature rats) begins, as a rule, at relatively low grades of sugar accumulation in the suspension liquid surrounding the liver mince (about 350–400 mg%). Contrary to this, in experiments with the liver tissue of old animals the same effect is observed only at a considerably higher level of sugar concentration (500–600 mg% or more).

The onset of inhibition is accelerated by the preliminary addition of glucose to the solution used for the suspension of the minced tissue, because the necessary concentration of sugar is reached much earlier in this case. On the other hand, the replacement of the sugar-containing suspension liquid by fresh sugar-free solution favours a secondary increase of the rate of glycogenolysis.

Adrenalin and insulin—agents markedly affecting the processes of glycogenolysis in liver tissue—considerably alter the conditions under which the inhibition effect is obtained. Adrenalin strongly counteracts the inhibition of glycogenolysis by glucose, so that even concentrations of 1,000 mg% sugar, or more, fail to bring the cleavage of glycogen to a stillstand. Contrary to this, the phenomenon of inhibition arises upon very slight accumulation of sugar in the liquid (about 100–150 mg%) in experiments with the liver tissue of insulinized animals.

Upon suspension of liver mince in a glucose-containing solution, the disappearance of a certain quantity of sugar can be noticed. This phenomenon is observed when the mince is kept on ice. After 20–30 minutes the original level of sugar concentration is restored, whereupon the usual rise of sugar content ensues, due to the progress of the glycogenolytic process.

The extent of the mentioned disappearance of sugar from the liquid is in direct relation to the quantity of added glucose, provided that strictly uniform material is being used. In experiments with the liver tissue of animals of varying age, the maximal extent of removal of sugar from the liquid is observed when tissue of young animals is used, and the minimal effect is obtained with the tissue of old animals.

The maximal degree of disappearance of added sugar from the solution is observed in experiments with liver tissue from insulinized animals. The phenomenon almost completely fails to take place in experiments with liver tissue from animals treated with adrenalin.

The above data justify the conclusion that the specific properties of the hepatic substrate, lying at the basis of the development of glycogenolysis, do not only play an important part in the extent and rate of glycogen cleavage, but also substantially affect the conditions under which the inhibition of glycogenolysis can be obtained.

НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

СООБЩЕНИЕ V. ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПРОЦЕССОВ ГЛИКОГЕНОЛИЗА В ИЗОЛИРОВАННОЙ ПЕЧЕНИ И В ПЕЧЕНИ *IN SITU*

А. М. Брейтбург

Из патофизиологической лаборатории (зав. А. М. Брейтбург) отдела лечебного питания Всесоюзного института питания, Москва

Поступила в редакцию 28.XI.1939 г.

Одним из основных вопросов современного представления о нейро-гуморальной регуляции процессов интермедиарного обмена углеводов является вопрос о роли тканевого субстрата в осуществлении указанной регуляции. Вопрос этот получил известное разрешение в опытах *in vitro*, результаты которых изложены в сообщениях III и IV. Настоящая работа представляет собой попытку подвергнуть дальнейшему анализу выявленные закономерности в опытах *in situ*. Предварительной ступенью к этим исследованиям явились опыты над изолированной печенью.

Как установлено [Embden (1), Parnas (2) и др.], процессы синтеза гликогена могут возникать и в изолированной печени. Однако их развитие требует столь высоких концентраций исходных продуктов в перфузионной жидкости, которая лишь в редких случаях патологических отклонений может наблюдаться в крови *in vivo*. Этим, повидимому, и можно объяснить тот прогрессирующий гликогенолиз, который развивается в изолированной печени, если перфузионный раствор содержит глюкозу в концентрации, равной концентрации ее в крови (100 мг%). В силу этого изолированная печень должна оказаться весьма подходящим объектом для анализа данных, полученных в опытах с печеночной кашицей (сообщение III и IV).

При проведении указанных исследований очень остро возник вопрос о средствах для наркоза. Дело в том, что большинство из применяемых наркотических средств само по себе вызывает резкое усиление процессов гликогенолиза. Естественно, что использование этих средств было недопустимо в указанных опытах. В связи с этим наше внимание было обращено на препараты барбитуровой кислоты, именно — на люминал, который, согласно имеющимся в литературе данным, не оказывает в соответствующих дозах почти никакого влияния на содержание сахара в крови [Eisner und Forster (3); Höglér und Zell (4); Shen (6); Hukui (5)]. Так как люминал нерастворим в воде, нами была приготовлена хорошо растворимая натриевая его соль. При этом 20% раствор люминалсодержащего натрия вводился либо непосредственно в кровь (кроликам) в количестве 0,1 мг на 1 кг веса животного, либо под кожу (кошкам) в количестве 0,2 мг. При внутривенном введении наркоз наступал обычно через 20—30 минут, при подкожном — приблизительно через час.

Большое число предварительно проведенных нами исследований дало возможность установить, что люминал в указанных дозах действительно не оказывает никакого влияния не только на содержание сахара в крови, но и на содержание гликогена в печени. Это обстоятельство позволило нам широко использовать люминальный наркоз во всех последующих опытах.

Применявшаяся нами техника изоляции печени заключалась в следующем. После вскрытия брюшной полости отсекалась воротная вена и печеночная артерия, в которые вводились соответствующие канюли. Затем, после перерезки всех связей и печеночных вен, печень осторожно отделялась от других тканей и переносилась в специальный прибор для перфузии. Как показали наши исследования, все указанные

манипуляции при отделении печени необходимо производить с максимальной осторожностью, так как слишком частое прикосновение к органу, особенно же сдавливание его, приводит нередко к значительному усилению процессов гликогенолиза!

Перфузионная жидкость вводилась в печень либо через одну только воротную вену, либо, в некоторых случаях, через воротную вену и печеночную артерию. Оттекающая из печени жидкость собиралась через определенные промежутки времени и подвергалась исследованию на содержание в ней сахара.

В проведенных исследованиях удалось установить (табл. 1), что процессы расщепления гликогена в изолированной печени развиваются с исключительной скоростью в тех случаях, когда содержание сахара в перфузионном растворе оказывается ниже или равным 100 мг%.⁰.

Таблица 1. Влияние различных концентраций глюкозы в перфузионном растворе на процессы расщепления и синтеза гликогена в изолированной печени

№ п/п	Концентрация сахара в притекающей жидкости в мг% ⁰	Концентрация сахара в оттекающей жидкости в мг% ⁰	Разница в мг% ⁰	№ п/п	Концентрация сахара в притекающей жидкости в мг% ⁰	Концентрация сахара в оттекающей жидкости в мг% ⁰	Разница в мг% ⁰	№ п/п	Концентрация сахара в притекающей жидкости в мг% ⁰	Концентрация сахара в оттекающей жидкости в мг% ⁰	Разница в мг% ⁰
1	102	186	+ 84	4	104	172	+ 68	7	0	162	+162
	248	253	+ 5		296	292	- 4		48	173	+125
	102	194	+ 92		104	181	+ 77		0	181	+181
	248	249	+ 1		296	290	- 6		249	232	+ 17
2	102	213	+111	5	106	213	+107		48	194	+146
	248	264	+ 16		62	197	+135	8	502	434	- 68
	102	197	+ 95		493	431	- 62		0	179	+179
	248	257	+ 9		106	224	+118		502	411	- 91
3	104	243	+139		493	439	- 54		0	193	+193
	296	292	- 4	6	106	281	+175		247	254	+ 7
	104	257	+153		493	418	- 75	9	0	211	+211
	296	287	- 9		106	293	+187		502	476	- 26
	403	381	- 22		493	434	- 59		0	243	+243
									247	260	+ 14
									502	439	- 63

Примечание. Величины со знаком + иллюстрируют степень развития процессов расщепления гликогена, со знаком — его синтеза.

Наоборот, если концентрацию сахара в притекающей жидкости повысить до 200—250 мг%⁰, процессы гликогенолиза обычно ослабляются. Еще большее увеличение концентрации может в значительной мере затормозить расщепление гликогена и даже обусловить его синтез. Последний, повидимому, имеет место в тех случаях, когда содержание сахара в жидкости доводится до 400—500 мг%⁰. В этих случаях часть поступающего в печень с перфузионным раствором сахара задерживается в ней (используется для синтеза гликогена?), в результате чего содержание сахара в оттекающей жидкости оказывается значительно меньшим, чем в притекающей жидкости. При перфузии изолированной печени кровью (не разбавленной!) процессы расщепления гликогена затормаживаются обычно при более низкой концентрации сахара, чем при использовании солевых растворов (табл. 2). Однако и в этих случаях содержание сахара в крови должно быть не ниже 150—200 и даже 250 мг%⁰. Соответственно этому процессы синтеза гликогена в опытах с кровью возникают при меньшей концентрации сахара, чем в опытах с солевыми растворами, но и в указанных случаях содержание сахара в крови должно быть увеличено не менее чем до 300 мг%⁰.

На основании приведенных данных можно прийти к заключению,

Таблица 2. Влияние различных концентраций глюкозы в крови на процессы расщепления и синтеза гликогена в изолированной печени

№ п/п	Концентрация сахара в притекающей крови в мг%	Концентрация сахара в оттекающей крови в мг%	Разница в мг%	№ п/п	Концентрация сахара в притекающей крови в мг%	Концентрация сахара в оттекающей крови в мг%	Разница в мг%
1	97	143	+46*	3	106	194	+88
	204	292	— 2		42	187	+145
	97	151	+54		200	208	+ 8
	163	179	+16		398	381	—17
	97	138	+41		42	179	+137
2	306	287	—19	4	398	364	—34
	97	161	+64		106	161	+55
	32	183	+151		398	341	—57
	97	141	+44		106	173	+67
	306	244	—62		398	334	—64
	97	159	+62		208	219	+11

что процессы расщепления и процессы синтеза гликогена в изолированной печени находятся в прямой зависимости от концентрации сахара в перфузионном растворе.

При перфузии печени, изолированной у так называемых «адреналиновых» кроликов, обращает на себя внимание исключительно высокая интенсивность процессов расщепления гликогена (табл. 3).

Таблица 3. Влияние различных концентраций глюкозы в перфузионном растворе на процессы расщепления и синтеза гликогена в изолированной печени «адреналиновых» кроликов

№ п/п	Содержание сахара в притекающей жидкости в мг%	Содержание сахара в оттекающей жидкости в мг%	Разница в мг%
1	108	343	+235
	176	394	+218
	492	688	+196
	697	801	+104
2	108	269	+161
	697	766	+ 69
	176	359	+183
	697	739	+ 42
3	108	302	+194
	153	371	+218
	721	804	+ 83
	153	355	+202
	721	787	+ 66

В этих опытах не удавалось ослабить интенсивности процессов расщепления гликогена при повышении концентрации сахара в растворе даже до 500 мг%, т. е. до той его концентрации, при которой в контрольных опытах, как правило, отмечалось развитие процессов синтеза гликогена. При еще большем повышении концентрации сахара в растворе — до 600 и 700 мг% — в некоторой части случаев удавалось иногда ослаблять интенсивность процессов расщепления гликогена, однако ни разу не приходилось наблюдать при этом полного прекращения процессов гликогенолиза, а тем более возникновения процессов синтеза гликогена.

* См. примечание к табл. 1.

Дают ли право изложенные данные считать, что изолированная печень «адреналиновых» кроликов оказывается лишенной способности синтезировать гликоген? Трудно с категоричностью ответить на этот вопрос, так как не исключена возможность, что синтез гликогена в этих случаях сохраняется, но перекрывается исключительно интенсивно протекающим процессом его расщепления, в связи с чем результирующая регистрирует только процессы гликогенолиза. Какое бы решение в последующем ни получил этот вопрос, несомненным останется тот факт, что изменения, которые претерпевает ткань печени под влиянием адреналина, в резкой степени изменяют зависимость процессов гликогенолиза от концентрации сахара в притекающей жидкости. Указанный вывод находит свое подтверждение еще и в том, что резкое усиление процессов гликогенолиза в изолированной печени «адреналиновых» животных развивается при весьма сниженном содержании в ней гликогена.

Сопоставляя изложенные данные с теми, которые были описаны нами при изложении опытов с печеночной кашицей крыс (сообщения III и IV), не трудно установить, что они находятся в полном соответствии между собой и, следовательно, подчиняются, нужно думать, одним и тем же закономерностям. В этом убеждают и проведенные нами исследования с изолированной печенью «инсулиновых» кроликов.

Таблица 4. Влияние различных концентраций глюкозы в перфузионном растворе на процессы расщепления и синтеза гликогена в изолированной печени «инсулиновых» кроликов

№ п/п	Концентрация сахара в притекающей жидкости в мг%	Концентрация сахара в оттекающей жидкости в мг%	Разница в мг%
1	102	99	— 3
	41	57	+16
	102	191	—11
	147	122	—25
	41	63	+22
2	102	106	+ 4
	147	138	— 9
	41	93	+52
	147	124	—23
	102	104	+ 2
3	107	106	— 1
	152	144	— 8
	47	82	+35
	152	136	—16

Под влиянием инсулина процессы гликогенолиза развиваются лишь в тех случаях, когда содержание сахара в перфузионном растворе снижается до 40—50 мг%. При этих условиях процессы расщепления гликогена в контрольных опытах достигают обычно исключительно больших размеров (табл. 4). Если же концентрация сахара в растворе повышается до 80, а тем более до 100 мг%, то расщепление гликогена в огромнейшем большинстве случаев оказывается почти полностью заторможенным. Нередко в этих случаях при концентрации сахара в жидкости, не превышающей 150 мг%, можно отчетливо наблюдать процессы синтеза гликогена. Следовательно, в опытах с изолированной печенью «инсулиновых» кроликов быстрое торможение процессов гликогенолиза слабыми концентрациями сахара в жидкости оказывается возможным, несмотря на то, что высокое содержание гликогена в печени должно было бы содействовать их усилению. Это обстоятельство дает основание для заключения, что введение инсулина

в организм обуславливает возникновение таких изменений в состоянии печеночной ткани, при которых значительно снижается порог чувствительности процессов гликогенолиза к содержанию сахара в перфузионной жидкости.

Описанное влияние инсулина и адреналина на процессы гликогенолиза в изолированной печени обнаруживается и в тех случаях, когда указанные гормоны прибавляются непосредственно к перфузионному раствору. Правда, в этих условиях влияние инсулина проявляется чрезвычайно слабо, действие адреналина сохраняет почти полностью свою интенсивность.

На основании изложенных данных можно было бы думать, что во всех случаях интенсивно развивающегося гликогенолиза торможение его возможно лишь при высокой концентрации сахара в жидкости. Однако контрольные опыты не подтвердили такого предположения. Интенсивное развитие процессов гликогенолиза может возникать при накоплении в печени большого количества гликогена. Последнее, как известно, может быть сравнительно легко достигнуто при длительном, обильном введении углеводов с пищей. В этих случаях очень часто удается накопить в печени сравнительно большое количество гликогена, в наших случаях — до 4—6% вместо 2—3%, наблюдавшихся у контрольных животных. При перфузии печени, изолированной у откормленных углеводами животных, постоянно наблюдается усиленное расщепление гликогена. Однако в этих случаях достаточно бывает сравнительно небольшого повышения концентрации сахара в перфузионном растворе (180—200 мг%), чтобы значительно затормозить процессы гликогенолиза (табл. 5).

Таблица 5. Влияние различных концентраций глюкозы на развитие процессов гликогенолиза в изолированной печени «углеводных» кроликов

№ п/п	Время взятия проб	Концентрация сахара в прилегающей жидкости в мг%	Концентрация сахара в оттекающей жидкости в мг%	Разница в мг%	Примечания
1	10 час. 45 мин.	108	293	+185	Содержание гликогена в печени 4,2%
	10 » 50 »	108	304	+196	В 10 час. 56 мин. включен раствор, содержащий 182 мг% глюкозы
	10 » 55 »	108	291	+183	
	11 » 00 »	182	231	+ 49	
	11 » 05 »	182	226	+ 44	В 11 час. 11 мин. включен раствор, содержащий 204 мг% глюкозы
	11 » 10 »	182	224	+ 42	
	11 » 15 »	204	209	+ 5	
	11 » 20 »	204	213	+ 9	
	11 » 25 »	204	203	— 1	
2	12 » 35 »	108	276	+168	Содержание гликогена в печени 4,6%
	12 » 40 »	108	272	+164	В 12 час. 46 мин. включен раствор, содержащий 204 мг% глюкозы
	12 » 45 »	108	273	+165	
	12 » 50 »	204	218	+ 14	
	12 » 55 »	204	209	+ 5	
	13 » 00 »	204	211	+ 7	

Следовательно, интенсивность процессов гликогенолиза в изолированной печени и торможение этих процессов при увеличении содержа-

ния сахара в жидкости, как и в печеночной каше, находятся в зависимости не только или, вернее, не столько от содержания в ней гликогена, сколько от специфических свойств самой печеночной ткани.

Изложенные данные позволили приступить к опытам с печенью *in situ*.

Методика эксперимента заключалась в следующем. У находившегося под люминальным наркозом животного вскрывалась брюшная полость и по возможности дальше от печени отпрепаровывалась печеночная артерия. Затем надсекалась диафрагмально-печеночная связка, благодаря чему облегчался доступ к печеночным венам. (При всех указанных манипуляциях рекомендуется по возможности меньше прикасаться к самой печени или, тем более, сдавливать ее, что обычно сопровождается внезапным резким усилением процессов гликогенолиза. Вместе с тем, чтобы полностью обнажить печеночные вены, требуется оттянуть печень книзу. Осуществить это можно и без непосредственного прикосновения к печени. Для этого достаточно поднять по возможности выше головной конец операционного столика, к которому животное привязывается, благодаря чему внутренности и тем самым печень под влиянием собственной тяжести отходят книзу, обнажая печеночные вены.) Кровь из печеночных вен и печеночной артерии бралась шприцем, откуда она тотчас же переводилась в заранее приготовленные парафиновые чашечки. В некоторых случаях вместо печеночной артерии пунктировалась бедренная артерия. Последнее значительно упрощает технику эксперимента, не внося вместе с тем никаких изменений в существо самого исследования, так как содержание сахара в крови различных участков артериальной системы совершенно одинаково.

При исследовании оперированных указанным образом животных удалось установить, что содержание сахара в крови печеночных вен в значительном большинстве случаев превышает содержание сахара в крови печеночной артерии. Принимая во внимание, что в указанных опытах животные использовались исключительно натощак (спустя 16—18 часов после кормления), легко объяснить указанную активацию процессов расщепления гликогена в печени. Следует, однако, отметить, что степень этого гликогенолиза сравнительно невелика; разница в концентрациях сахара в венозной и артериальной крови лишь в очень редких случаях превышает 30 мг%, обычно же она колеблется в пределах 15—20 мг%. Указанный процесс гликогенолиза очень легко затормозить, если находящемуся под опытом животному ввести небольшое количество глюкозы непосредственно в кровь.

Проводя при этом частые исследования содержания сахара в крови печеночных вен и печеночной артерии, легко установить тот уровень гипергликемии, при котором в каждом отдельном случае прекращаются процессы расщепления гликогена в печени и даже начинаются процессы его синтеза. Как показали наши исследования, достаточно бывает поднять содержание сахара в артериальной крови на 20—30 мг%, чтобы в огромнейшем большинстве случаев с полной отчетливостью выявить торможение процессов гликогенолиза. Так как гипергликемия, образующаяся при внутривенном введении небольших доз глюкозы (0,5 см³ 5% раствора глюкозы), исчезает у кроликов полностью обычно через 40—60 минут, то при многочасовом проведении эксперимента создается возможность многократно повторять указанные наблюдения на одном и том же животном. Благодаря этому удалось обнаружить, что как торможение процессов гликогенолиза, так и возникновение процессов синтеза гликогена у одного и того же животного начинаются постоянно приблизительно на одном и том же уровне содержания сахара в крови. Интересно, что у разных животных этот уровень гипергликемии оказывается разным.

Соответственно изложенному можно прийти к заключению, что процессы расщепления или синтеза гликогена в печени *in vivo* оказываются установленными на определенный уровень сахара в крови.

Описанная зависимость получила интересное освещение и в последующих опытах. Основная задача этих опытов заключалась в выясне-

нии состояния процессов гликогенолиза в печени в тех условиях, когда в организме активируются процессы использования углеводов; иначе говоря, когда создаются условия, благоприятствующие снижению содержания сахара в крови. Последнее достигалось усиленной мышечной деятельностью.

Если к периферическим стволам перерезанных седалищных нервов (люминалевым наркоз) приложить электрическое раздражение, то как при длительных многократных тетанических, так и при частых одиночных сокращениях мышц задних конечностей кролика возникнет прогрессирующее снижение содержания сахара в крови. Это снижение содержания сахара начинается уже спустя несколько минут после начала раздражения. В значительном большинстве случаев довольно четкое уменьшение концентрации сахара в крови можно наблюдать спустя 5—8 минут. Однако, несмотря на продолжающиеся мышечные сокращения, этот процесс вскоре приостанавливается, возникает обратное развитие гипогликемии, в связи с чем содержание сахара в крови в дальнейшем либо продолжает оставаться на низких пределах нормы, либо даже возвращается к исходной величине.

Если указанный опыт проводить с одновременным исследованием содержания сахара в крови печеночных вен и печеночной артерии, легко обнаружить, что как только снижение содержания сахара достигает определенной величины, тотчас же начинают значительно усиливаться процессы гликогенолиза. Обычно это наблюдается в тех случаях, когда концентрация сахара в артериальной крови снижается на 15—20 мг⁰/о (табл. 6).

Изложенные данные позволяют прийти к заключению, что непосредственным условием возникновения процессов гликогенолиза в указанных опытах является не раздражение седалищных нервов, а развивающееся вслед за этим раздражением прогрессирующее уменьшение содержания сахара в крови. Если одновременно с наложением раздражения на периферические отрезки стволов седалищных нервов вводить непосредственно в кровь соответствующие количества глюкозы и тем самым противодействовать снижению сахара в крови, то не только не удается наблюдать усиления процессов гликогенолиза в печени, но иной раз можно видеть даже возникновение процессов синтеза гликогена в ней.

Большой интерес представляют исследования над влиянием адреналина и инсулина на процессы гликогенолиза в печени *in vivo*. После введения адреналина процессы гликогенолиза в печени сохраняются даже и тогда, когда содержание сахара в крови достигает 200 и более миллиграммпроцентов (табл. 7). Между тем в контрольных опытах повышение концентрации сахара в крови до 150—180 мг⁰/о не только полностью затормаживало расщепление гликогена в печени, но в значительном большинстве случаев возбуждало даже процессы его синтеза.

Наоборот, при введении соответствующих доз инсулина (0,5—0,8 единицы на 1 кг веса животного) процессы гликогенолиза не возникают даже и в тех случаях, когда содержание сахара в крови снижается до 40, 30 и даже до 20 мг⁰/о. Следовательно, торможение процессов гликогенолиза достигает в этих случаях настолько больших пределов, что никакое снижение концентрации сахара в крови, совместимое еще с жизнью животного, не оказывается в состоянии его преодолеть (табл. 8)¹.

Если сравнительно небольшую дозу инсулина (0,1 единицы на 1 кг веса животного) ввести кролику, у которого под влиянием возбуждения периферических отрезков седалищных нервов возникают усиленные

¹ Только спустя 1—1½ часа после введения инсулина в результате компенсаторного влияния со стороны симпатико-адреналовой системы в некоторых случаях начинают постепенно развиваться процессы расщепления гликогена.

Таблица 6. Влияние мышечных сокращений на процессы гликогенолиза в печени in vivo

№ п/п	Время наблюдения	Характер раздражения	Содержание сахара в артериальной крови в мг%	Содержание сахара в кровеносных вен в мг%	Разница в мг%
1	11 час. 35 мин.	—	136	149	13
	11 » 40 »	—	135	146	11
	11 » 45 »	—	139	147	8
	11 » 48 »	Одиночные размыкательные раздражения (40 в 1 мин.)	—	—	—
	11 » 50 »	То же	137	146	9
	11 » 53 »	» »	132	147	15
	11 » 58 »	» »	126	151	25
	12 » 03 »	» »	121	157	36
	12 » 05 »	» »	119	163	44
	12 » 08 »	» »	118	169	51
	12 » 13 »	» »	121	172	51
	12 » 18 »	» »	127	175	48
	12 » 23 »	» »	128	172	44
	12 » 28 »	» »	128	174	46
2	12 » 05 »	—	119	134	15
	12 » 10 »	—	119	135	16
	12 » 15 »	—	121	137	16
	12 » 18 »	Одиночные размыкательные раздражения (60 в 1 мин.)	—	—	—
	12 » 20 »	То же	119	133	14
	12 » 23 »	» »	116	133	17
	12 » 28 »	» »	107	141	34
	13 » 03 »	» »	103	159	56
	13 » 08 »	» »	102	161	59
	13 » 23 »	» »	104	163	59
	13 » 28 »	» »	105	161	56
	13 » 33 »	» »	109	162	53
	13 » 43 »	» »	112	162	50
	13 » 53 »	» »	112	169	57
3	11 » 45 »	—	123	141	18
	11 » 50 »	—	121	139	18
	11 » 55 »	—	120	139	19
	11 » 58 »	Тетаническое раздражение; отстояние катушек 32 см	—	—	—
	12 » 00 »	То же	120	138	18
	12 » 03 »	» »	117	140	23
	12 » 05 »	» »	114	144	30
	12 » 08 »	» »	115	157	42
	12 » 10 »	» »	113	159	46
	12 » 15 »	» »	116	162	46
	12 » 20 »	» »	120	157	37
4	11 » 45 »	—	109	122	13
	11 » 50 »	—	108	121	13
	11 » 55 »	—	108	122	14
	11 » 58 »	Одиночные размыкат. раздражения (45 в 1 мин.)	—	—	—
	12 » 00 »	То же	107	122	15
	12 » 03 »	» »	102	124	22
	12 » 05 »	» »	100	124	24
	12 » 10 »	» »	91	137	46
	12 » 15 »	» »	97	142	45
	12 » 20 »	» »	104	151	47
	12 » 30 »	» »	109	148	39

Таблица 7. Влияние адреналина на процессы гликогенолиза в печени *in vivo*

№ по порядку	Время наблюдения	Содержание сахара в артериальной крови в мг ⁰ / ₁₀₀	Содержание сахара в крови печеночных вен в мг ⁰ / ₁₀₀	Разница в мг ⁰ / ₁₀₀	Примечания
1	12 час. 15 мин.	127	139	12	Введен под кожу 1 см ³ раствора адреналина 1 : 1 000
	12 » 20 »	129	141	12	
	12 » 25 »	129	143	14	
	12 » 28 »	—	—	—	
	12 » 30 »	128	145	17	
	12 » 35 »	130	149	19	
	12 » 40 »	157	196	39	
	12 » 45 »	163	206	43	
	12 » 50 »	174	208	34	
	13 » 00 »	193	216	23	
2	12 » 45 »	111	124	13	Введен под кожу 1 см ³ раствора адреналина 1 : 1 000
	12 » 50 »	113	125	12	
	12 » 55 »	113	127	14	
	12 » 58 »	—	—	—	
	13 » 05 »	119	137	18	
	13 » 10 »	139	165	26	
	13 » 15 »	143	175	32	
	13 » 20 »	169	208	39	
	13 » 30 »	184	217	33	
	13 » 45 »	203	232	29	
3	11 » 45 »	117	136	19	Введен под кожу 1 см ³ раствора адреналина 1 : 1 000
	11 » 50 »	121	139	18	
	11 » 55 »	119	138	19	
	11 » 58 »	—	—	—	
	12 » 05 »	124	146	22	
	12 » 10 »	131	164	31	
	12 » 20 »	162	203	41	
	12 » 30 »	183	217	34	
	12 » 45 »	199	229	30	
	13 » 00 »	191	218	27	
	13 » 15 »	184	206	22	
	13 » 30 »	173	194	21	

сокращения мышц, инсулиновая гипогликемия наступает значительно скорее и достигает несравнимо больших размеров, чем в опытах, не осложненных мышечными сокращениями. При этом прогрессирующее нарастание гипогликемии продолжается и после того, как раздражение седалищных нервов прекращается. Обычно в этих случаях почти все животные погибают в результате резкого развития гипогликемии.

Таким образом, следует признать, что степень регулирующего влияния сахара на процессы синтеза и расщепления гликогена в печеночной ткани как *in vitro*, так и *in vivo* находится в непосредственной зависимости от особенностей этой ткани.

Все изложенное позволяет прийти к следующему заключению. Сахар крови является, по видимому, одним из активных элементов регу-

Таблица 8. Влияние инсулина и мышечных сокращений на процессы гликогенолиза в печени *in vivo*

№ по порядку	Время наблюдения	Содержание сахара в артериальной крови в мг%	Содержание сахара в крови печеночных вен в мг%	Разница в мг%	Примечания
1	12 час. 30 мин.	129	145	+16	Введено под кожу 0,7 единицы инсулина
	12 » 35 »	127	143	+16	
	12 » 40 »	128	133	+15	
	12 » 43 »	—	—	—	
	12 » 50 »	121	133	+12	
	12 » 55 »	114	121	+7	
	13 » 00 »	92	89	—3	
	13 » 10 »	66	62	—4	
	13 » 20 »	38	38	0	
	13 » 30 »	22	21	—1	
	13 » 35 »	—	—	—	
	13 » 50 »	49	47	—2	
	14 » 00 »	68	64	—4	
	14 » 00 »	68	64	—4	
2	11 » 45 »	108	126	+18	Введено под кожу 0,6 единицы инсулина
	11 » 50 »	109	128	+19	
	11 » 55 »	107	124	+17	
	11 » 58 »	—	—	—	
	12 » 10 »	76	69	—7	
	12 » 20 »	62	60	—2	
	12 » 30 »	41	41	0	
	12 » 45 »	34	35	+1	
	13 » 00 »	39	43	+4	
	13 » 30 »	42	48	+6	
	14 » 00 »	58	69	+11	
	14 » 00 »	58	69	+11	
	14 » 00 »	58	69	+11	
	14 » 00 »	58	69	+11	
3	12 » 35 »	124	136	+12	Введено под кожу 0,1 единицы инсулина
	12 » 40 »	122	134	+12	
	12 » 45 »	124	135	+11	
	12 » 48 »	—	—	—	
	13 » 05 »	121	129	+8	
	13 » 10 »	119	127	+8	
	13 » 15 »	107	111	+4	
	13 » 20 »	96	95	—1	
	13 » 25 »	81	76	—5	
	13 » 30 »	62	56	—6	
	13 » 45 »	54	56	+2	
	14 » 00 »	59	65	+6	
	14 » 20 »	77	89	+12	
	14 » 20 »	77	89	+12	
4	11 » 45 »	131	146	+15	Введено под кожу 0,1 единицы инсулина
	11 » 50 »	127	143	+16	
	11 » 55 »	130	146	+16	
	11 » 58 »	—	—	—	
	12 » 05 »	124	134	+10	
	12 » 15 »	111	117	+6	
	12 » 18 »	—	—	—	
	12 » 18 »	—	—	—	
	12 » 23 »	65	57	—8	
	12 » 23 »	65	57	—8	
	12 » 23 »	65	57	—8	Одиночные размыкающие раздражения (48 в 1 мин.)
	12 » 23 »	65	57	—8	

Продолжение табл. 8

№ по порядку	Время наблюдения				Содержание сахара в артериальной крови в мг%	Содержание сахара в крови печеночных вен в мг%	Разница в мг%	Примечания
5	12	»	30	»	41	36	— 5	Раздражение прекращено
	12	»	32	»	—	—	—	
	12	»	40	»	32	28	— 4	Судороги; смерть
	12	»	50	»	23	21	— 2	
	12	»	54	»	—	—	—	
	12	»	15	»	119	138	+19	Введено под кожу 0,1 единицы инсулина
	12	»	20	»	121	139	+18	
	12	»	25	»	122	141	+19	
	12	»	28	»	—	—	—	Единичные размышательные раздражения (50 в 1 мин.)
	12	»	37	»	109	121	+12	
	12	»	42	»	101	109	+ 8	
	12	»	45	»	—	—	—	Раздражение прекращено
	12	»	51	»	73	73	0	
	12	»	55	»	61	60	— 1	
	12	»	57	»	—	—	—	Судороги; смерть
	13	»	00	»	42	42	0	
	13	»	15	»	24	23	— 1	
	13	»	28	»	—	—	—	

ляции гликемии. Механизм этого регулирующего влияния осуществляется без непосредственного участия нервной и эндокринной систем, так как он возникает и в опытах с печеночной кашицей. Характерной особенностью указанного взаимодействия является его исключительно малая инерция. В силу этого уже небольшие изменения концентрации сахара в крови оказываются вполне достаточными для активации или, наоборот, для торможения процессов гликогенолиза в печени. Вместе с тем эти же изменения концентрации являются еще слишком малыми для возбуждения (или торможения) секреции инсулина, адреналина и других гормонов, принимающих участие в регуляции гликемии.

Дают ли, однако, приведенные данные основание для заключения, что в указанных условиях нервная и эндокринная системы вообще не принимают никакого участия в регуляции содержания сахара в крови?

Отнюдь нет! Принимая во внимание изложенную выше зависимость регулирующего влияния сахара от специфических особенностей печеночной ткани, следует, повидимому, признать, что именно в результате влияния нервной и эндокринной систем сохраняется постоянство свойств печеночной ткани, ее трофика, обуславливающая тот уровень гликемии, на высоте которого в каждом отдельном случае возникают либо процессы расщепления, либо процессы синтеза гликогена в печени.

ВЫВОДЫ

1. Интенсивность процессов расщепления гликогена в изолированной печени находится в прямой зависимости от содержания сахара в притекающей жидкости. Процессы синтеза гликогена в этих случаях

также обуславливаются соответствующей концентрацией сахара в перфузионном растворе.

2. При перфузии изолированной печени «адреналиновых» кроликов отмечается резкое развитие процессов гликогенолиза при малом содержании гликогена в печеночной ткани. Незначительное торможение этих процессов наблюдается лишь при очень высокой концентрации (до 700 мг%) сахара в жидкости. Процессы синтеза гликогена при этом не возникают.

3. В опытах с изолированной печенью «инсулиновых» кроликов обнаруживается слабое развитие процессов гликогенолиза (при высоком содержании гликогена в печеночной ткани), торможение которых возникает при сравнительно небольшом увеличении концентрации сахара в жидкости.

4. Указанное антагонистическое влияние адреналина и инсулина на процессы гликогенолиза наблюдается и при прибавлении указанных гормонов непосредственно к перфузионному раствору. При этом влияние адреналина выявляется вполне отчетливо, в то время как действие инсулина оказывается значительно слабее.

5. В изолированной печени, содержащей большое количество гликогена (печень «углеводных» кроликов), процессы гликогенолиза развиваются с большой интенсивностью. Однако в этих случаях небольшое повышение концентрации сахара в жидкости оказывается достаточным для возникновения явлений торможения.

6. В опытах *in vivo* у животных (кроликов) концентрация сахара в крови печеночных вен (натошак) оказывается постоянно выше, чем в артериальной крови. Эта разница в нормальных условиях колеблется обычно в пределах 15—20 мг%.

7. При экспериментальном повышении концентрации сахара в крови на 20—30 мг% (внутривенное введение глюкозы) тотчас же возникает торможение процессов гликогенолиза. У разных животных этот уровень гипергликемии, достаточный для возбуждения явлений торможения, оказывается разным, в то время как у одного и того же животного он почти постоянен (колеблется в весьма небольших пределах). Следовательно, для каждого организма характерны свои оптимальные условия торможения (или активации) сахаром процессов гликогенолиза в печени.

8. При активации процессов использования углеводов в организме усиливаются и процессы расщепления гликогена в печени. Указанное явление развивается в результате прогрессирующего уменьшения содержания сахара в крови.

9. Инсулин и адреналин, изменяя состояние печеночной ткани, резко нарушают то равновесие, которое в нормальных условиях устанавливается между процессами расщепления (и синтеза) гликогена в печени, с одной стороны, и содержанием сахара в крови — с другой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Embden с сотр., Hofmeisters Beiträge, 11, 323, 1909; Zschr. physiol. Chem., 88, 210, 1913; 99, 107; Biochem. Zschr., 45, 108, 1912.—2. Parnas, Zbl. Physiol., 26, 671, 1912; Biochem. Zschr., 41, 386, 1912.—3. Eisner u. Forster, Berl. klin. Wschr., 839, 1921.—4. Höglер u. Zell, Zschr. ges. exp. Med., 85, 185, 1933.—5. Hukui, Journ. Biochem., 22, 447, 1935.—6. Shen, Journ. Biochem., 22, 1935.

THE NEURO-HUMORAL REGULATION OF METABOLIC PROCESSES

V. THE COURSE OF GLYCOGENOLYTIC PROCESSES IN ISOLATED LIVER AND IN LIVER *IN SITU*

by A. M. Breitburg

Pathophysiological Laboratory (Head — A. M. Breitburg) of the Clinic of Dietotherapy, the All-Union Institute of Nutrition, Moscow

In the isolated liver of normal animals, a direct relation exists between the rate of glycogenolysis and the sugar content of the affluent perfusion liquid. With increasing concentrations of sugar in the perfusion liquid phenomena of inhibition arise, and upon further augmentation of the sugar concentration the process of glycogen synthesis is observed. In experiments with livers isolated 30 minutes after an injection of adrenalin («adrenalin rabbits») the intense glycogenolytic process cannot be completely inhibited even by a considerable augmentation of the sugar content of the perfusion liquid (up to 700 mg%). Attention is drawn to the fact that the rapid progress of glycogenolysis in the liver of «adrenalin rabbits» takes place under conditions of a low glycogen content of the hepatic tissue.

In the perfused livers of «insulin rabbits», on the contrary, regardless of their high glycogen content, the rate of the process of glycogenolysis is very low and can readily be inhibited by small concentrations of glucose in the perfusion liquid.

In the isolated livers of «carbohydrate rabbits» (fed for some time on a high carbohydrate ration with the addition of glucose) glycogenolysis is very intense and can be inhibited by a small increase of the concentration of glucose.

These data were fully corroborated by the results of intravital experiments. It has been shown that the intensity of the glycogenolytic process in the living organism is also determined by the sugar content of the blood. Upon experimental raising of the blood sugar level (by intravenous infusion of glucose) there ensues an inhibition of the process of breakdown and a stimulation of the synthesis of glycogen in the liver. As opposed to this, agencies reducing the glycemic level (protracted muscular exercise) lead to a marked increase of glycogenolytic processes. But if the condition of the hepatic tissue is altered in some way or other these rules are no longer valid. Thus, under the influence of adrenalin a breakdown of hepatic glycogen takes place regardless of high sugar concentration in the blood, and *vice versa*, insulin counteracts glycogenolysis despite of pronounced hypoglycemia. Insulin and adrenalin, by altering the condition of the hepatic tissue, profoundly disturb the balance existing in the normal organism between the processes of glycogen cleavage and synthesis in the liver, on the one hand, and the blood sugar level,—on the other.

It is noteworthy that the mentioned balance between the blood sugar and the glycogen of the liver is characterized by a very low inertia. Therefore even slight alterations of the sugar content of the blood are quite sufficient for the activation, resp. inhibition of the processes of glycogenolysis, though these alterations are too small as to provoke the secretion of the hormones taking part in the control of the glycemic level.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ ГИСТАМИНА В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

СООБЩЕНИЕ П. ГИСТИДИН-ДЕКАРБОКСИЛАЗА ЖИВОТНЫХ ТКАНЕЙ
И СПОСОБЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГИСТАМИНА

В. М. Боровская

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

В первом нашем сообщении об обмене гистамина в животном организме были приведены данные о содержании гистидин-декарбоксилазы в животных тканях. Наиболее подробно этот фермент был изучен Werle (1938). В своей второй работе о гистидин-декарбоксилазе (1940) Werle новыми исследованиями относительно веществ, парализующих действие этого фермента, подтверждает свое предположение о наличии в его агоне карбонильной группы. Однако вопрос о том, связана ли карбонильная группа с альдегидом или с кетоном, продолжает оставаться открытым.

Наличие и количество в ткани гистидин-декарбоксилазы доказывалось таким образом, что раствор гистидина подвергают *in vitro* действию исследуемой ткани и затем устанавливают, образовался ли в результате этого воздействия гистамин. Для опытов этого рода необходимо, следовательно, уметь количественно определять гистамин. К сожалению, в советской литературе нет описания этого определения, достаточно подробного, чтобы можно было непосредственно им руководствоваться. Поэтому точное описание этого определения не будет лишним, тем более что и в иностранной литературе отдельные подробности приходится извлекать из многочисленных работ, разбросанных по разным журналам и книгам.

Гистамин можно определять двумя принципиально различными способами — химическим и биологическим. Само собой разумеется, что разработка достаточно точного химического способа определения гистамина имела бы большое практическое значение. В особенности неохотно пользуются биологическими тестами клинические лаборатории. История наших сведений о витаминах ясно показывает, что только с появлением возможности определять тот или иной витамин химическим путем начинается подлинное изучение его значения при разнообразных заболеваниях, его дозировки при различных условиях, становится возможным распознавание начальных степеней («латентных» или «скрытых») авитаминозов и т. п. Поэтому в первую очередь необходимо было проверить имеющиеся химические методики определения гистамина.

1. ХИМИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГИСТАМИНА

Большинство химических способов, предложенных в разное время для определения гистамина, основано на реакции Паули с щелочным раствором диазотированной сульфаниловой кислоты, описанной им (1905) для гистидина. Таким образом, реакция Паули отнюдь не специфична для гистамина, ее дают и другие имидазольные соединения, в том числе и гистидин. Что касается химизма этой реакции, то до последнего времени полагали, что она связана с расщеплением имидазольного кольца. Torisu же (1939) считает, что для нее необходимо наличие в ядре (в положении I) свободного иминоводорода: карвозин дает положительную, а анзерин отрицательную реакцию Паули.

Было предложено много различных способов сделать эту реакцию специфичной для гистамина, а также и несколько других реакций: реакция Кноор (1908), впоследствии видоизмененная Hunter (1922), Inoue (1913), Weiss и Ssobolev (1914), Abel и Kubota (1919), Zimmermann (1929) и некоторые другие. Эти способы, а также их критика изложены в известной монографии Feldberg и Schilf (1930), в обзоре Best и McHenry (1931), а также у Schmidt (1934); поэтому на них можно не останавливаться.

Наибольшее распространение получило и имеет до сих пор видоизменение реакции Паули, предложенное Koessler и Hanke в серии работ (1919—1924), в которых указан способ получения очищенного от примесей экстракта, дающего с диазореактивом уже более специфическое для гистамина окрашивание, описана методика выполнения самой диазореакции и весь метод приспособлен для количественного определения. Поэтому большинство более поздних работ (Hunter, 1925 и др.) является уже видоизменением способа Koessler и Hanke. На реакции Паули основано и количественное определение гистамина, предложенное в 1935—1937 гг. Schwartz. Для придания реакции большей специфичности Шварц воспользовался описанной еще в 1923 г. Whitehorn адсорбцией пермутитом. Проверка этого способа, предпринятая нами вскоре после первого опубликования его, когда отзывов о нем в литературе еще не было, показала, что адсорбция пермутитом, повидимому, действительно отделяет гистамин от гистидина. Далее, адсорбция пермутитом при точном соблюдении предписанных автором условий, повидимому, действительно практически полная. Но, несмотря на это, способ Шварца для количественного определения гистамина все же неприемлем. Прежде всего пришлось убедиться в том, что в том виде, как он описан автором, он невыполним технически. По Шварцу, испытуемый раствор доводят водой до 500 см³, встряхивают в течение 1 часа с 1 г пермутита в шоттлев-аппарате, сливают всю жидкость, встряхивают пермутит в течение 30 минут с 5 см³ насыщенного на холоду раствора хлористого натрия, отделяют пермутит центрифугированием и с 5 см³ хлористого натрия производят диазореакцию; гистамина в этой жидкости должно содержаться не менее 10 γ. Однако даже с помощью очень мощной центрифуги не удается получить обратно полностью 5 см³ хлористого натрия; обычно удается отсосать около 4 см³. Но эту потерю, конечно, легко было учесть, так что она сама по себе еще не делает способ негодным. Более значительным недостатком является то обстоятельство, что при этом способе нельзя пользоваться простым колориметром: по Шварцу, окраска, получающаяся при прибавлении к испытуемой жидкости диазореактива, не подчиняется закону Беера, почему он рекомендует пользоваться усовершенствованным колориметром Геллиге. Нетрудно убедиться в том, что к тому же и отнюдь полученной жидкости совершенно иной, чем эмпирического стандартного раствора, что тоже вынуждает пользоваться сложными колориметрическими приборами, а это, конечно, отражается на возможности широкого применения этого способа. Но самым существенным недостатком этого способа является медленное, прогрессивное нарастание окраски и такое же медленное, постепенное, незаметно начинающееся побледнение ее, вследствие чего не удается фиксировать момент, наиболее выгодный для сравнения в колориметре. В более поздней литературе (французской) об этом способе появилось сначала 1—2 благоприятных отзыва, затем единичные отрицательные; в общем способ Шварца никакого распространения не получил.

В 1936 г. Axmacher предложил для открытия гистамина принципиально новую реакцию, притом весьма чувствительную: гистамин образует с сернокислой медью комплексное соединение, окраска которого, повидимому, пригодна для колориметрирования. Автор закончил свою статью обещанием разработать эту реакцию для количественного определения; однако до сих пор он еще не опубликовал результатов своей работы.

В 1937—1939 гг. было предложено несколько модификаций способа Koessler и Hanke. Так, в 1938 г. Masciag предложил прибавлять вслед за диазореактивом этанол, который делает окраску раствора более стойкой; интенсивность окраски измеряется в фотометре. В только что вышедшей работе Lesure (1940) дает этому способу благоприятную оценку. Но наибольшее количество работ по химическому определению гистамина принадлежит японским исследователям. Yokoyma (1936) описал способ экстракции гистамина и последующего очищения экстракта от содержащихся в нем веществ, кроме гистамина, дающих положительную диазореакцию. Его работа напечатана на японском языке и в журнале, который нам недоступен; но достаточно подробное изложение его способа имеется в статье Ishihara и Iwao (1937). Последние авторы считают этот способ очень точным, более надежным, чем фармакологические способы определения гистамина. Свои исследования относительно содержания гистамина в различных отделах сердца они выполнили именно этим способом. Однако другой японский автор — Akiyama (1937) — дает ему следующую, как будто благоприятную, характеристику, которая в то же время совершенно уничтожает его значение (работа Akiyama доступна в автореферате): «Гистамин по этому способу извлекается из тканей в относительно чистом виде; потеря гистамина на протяжении химической обработки сравнительно невелика, и даже ничтожно малое количество

гистамина может быть определено с относительно достаточной точностью. Вместе с тем одного только химического способа все же недостаточно для точного суждения о количестве гистамина в органах или тканях. Чтобы получить вполне достоверные результаты, необходимо проверить его фармакологическим способом. Но если химический способ должен быть проверен биологическим, а биологический ни в какой химической проверке не нуждается, то нет оснований применять для определения гистамина способ Yokoyama.

Другой японский автор — Takebayashi — в том же 1937 г. также опубликовал способ количественного определения гистамина, разработанный им совместно с группой сотрудников (Nama, Hayashi, Iwanaya, Morikawa и др.). Takebayashi считает, что описанный им способ точнее фармакологического, но тоже заканчивает описание его указанием, что наиболее точные результаты получаются при комбинировании химического и фармакологического методов.

Наконец, в 1939 г. Eggerth, приступая к работе с гистаминогенными бактериями кишечника и выяснению оптимальных условий для образования ими гистамина, работал со своими сотрудниками новую модификацию способа Koessler и Hanke и предложил видоизмененный сосудик для изолирования гистамина. Эти последние методы (Masiag и Eggerth) еще подлежат проверке.

2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГИСТАМИНА

Вследствие ненадежности химических способов преобладающее большинство исследователей пользуется для обнаружения и количественного определения гистамина биологическими методами. Работы последних лет позволяют еще увеличить специфичность этих методов. Так, например, Edlbacher (1937) нашел, что в тесте на гистамин с изолированной кишкой морской свинки добавление к жидкости Тироде, в которой подвешена кишка, некоторых аминокислот задерживает реакцию кишки на последующее внесение гистамина. Эти данные Edlbacher были недавно подтверждены Askergaard (1939). Задерживающими свойствами обладают аргинин, гистидин и цистеин. Действие аргинина специфично для гистамина: реакции кишки на ацетилхолин аргинин не задерживает. Если испытуемый материал вызывает сокращение кишки, подвешенной в чистом растворе Тироде, перестает оказывать это действие после того, как к жидкости Тироде был прибавлен аргинин, и вновь вызывает сокращение после того, как кишка, отмытая от аргинина, подвешена опять в чистом растворе Тироде, — то можно с уверенностью сказать, что испытуемый материал содержит гистамин. Кроме перечисленных выше аминокислот, таким же своеобразным «антагонизмом» к гистамину обладают некоторые синтетические продукты. Этому вопросу особенно много внимания уделили французские исследователи. Ungar и сотрудники испытали в этом направлении некоторые симпатикомиметические амины и так называемые симпатикомиметические агенты. По их данным, наибольший интерес представляет пиперидино-метил-2-бензодиоксин, называемый также 933F (получен в лаборатории Fourneau). Это вещество ослабляет сокращение кишки в ответ на гистамин при концентрации 10^{-7} и полностью задерживает его в концентрации 10^{-4} ; в то же время, что особенно важно, реакция на ацетилхолин им даже активизируется, а на действие хлористого бария и пилокарпина оно не оказывает никакого эффекта. Дальнейшие исследования Staub (1939) показали, что таким же специфическим антагонизмом по отношению к гистамину обладают изопропилметилфенокс-этилами (929F) и фенилэтилдиэтилендиамин (1571F).

Той же цели повышения специфичности теста служат и способы экстрагирования искомого вещества из ткани, осаждения белка и т. п., при которых по возможности разрушаются затемняющие тест примеси. Для гистамина подобный способ был разработан Barsoum (1935) и видоизменен Code (1938), а также Ангер (1939). Несомненно также, что и самое количественное определение можно сделать достаточно точным, обставив его рядом повторных, параллельных и контрольных проб.

Все количественные определения при помощи биологических тестов сводятся к тому, что действие искомого вещества на избранный для теста объект сравнивают с действием чистого, точно приготовленного раствора того же вещества. Сравнение возможно только в том случае, если реакции на стандартный и испытуемый материал одинаковы по времени и по форме. Если прибавление испытуемого материала вызывает более запоздалую реакцию, чем прибавление стандартного раствора, или кривая более пологая и т. п., то испытуемый материал содержит, кроме искомого, еще какое-то вещество, действующее на избранный объект (или искомое вещество связано с каким-либо биологически неактивным веществом); в этих случаях количественное определение невозможно или, если разница невелика, не совсем точно. Далее, суждения возможны только на основании одинаковых реакций, а не на основании пропорциональности. Можно подвергать объект воздействию попеременно стандартного и испытуемого раствора, но необходимо при этом время от времени изменять последовательность раздражения. Если обозначить стандартный раствор через «ст», а испытуемый раствор — через «и», то рекомендуется работать не только в последовательности ст—и—ст—и—ст—и, но и также ст—и—и—ст. Кроме того, необходимо учитывать, что после нескольких слабых раздражений объект отвечает более слабой реакцией и на сильное раздражение. Само собой разумеется, что при работе с сильными раздражителями необходимо убедиться в том, что получаемая реакция не максимальная, иначе колебаний количества активного вещества вообще нельзя будет уловить.

Различных биологических способов определения гистамина предложено довольно много; пользуются с этой целью действием гистамина на кровяное давление кошки или собаки или на гладкую мускулатуру отрезка кишки или матки (преимущественно морской свинки), его свойством вызывать бронхоспазм у морских свинок или развитие волдыря в коже человека (Abramson, 1939) и некоторыми другими. Практически в настоящее время огромное большинство лабораторий пользуется одним из трех или даже двух первых способов, т. е. работает с кровяным давлением кошки или с изолированным отрезком кишки морской свинки. Последний способ значительно доступнее и дешевле. Тонкая кишка морской свинки чувствительна к гистамину на всем своем протяжении; поскольку для тестирования достаточно отрезка в 2—3 см, можно, пожертвовав одним животным, работать одновременно на нескольких кимографах и, следовательно, ставить любое количество параллельных и проверочных определений. По данным многих авторов, можно даже отрезок кишки, положенный в раствор Тироде, сохранить на холоду до следующего дня. Поэтому мы остановились именно на этом тесте.

Для определения гистамина указанным способом необходимо иметь, следовательно, самый объект теста — изолированную кишку морской свинки; далее — раствор Тироде и соответствующую аппаратуру.

Изолированная кишка

Желательно иметь для этой цели свинок-самцов весом в 250—300 г; за сутки или за несколько часов [по Zadina (1939) — лучше всего за 6 часов] до опыта животное перестают кормить. Животное убивают ударом по голове, тотчас вскрывают брюшину, берут отрезок кишки требуемой длины и погружают его в подогретый заранее до 38° раствор Тироде. Большинство исследователей пользуется тонкой кишкой, причем предпочтительно — дистальным отрезком у самого перехода в слепую кишку. Riesser (1937) предпочитает толстую кишку, которая, по его мнению, более устойчиво удерживает тонус, так что легче добиться вполне равномерных сокращений. От кишки тотчас отрезают кусочек длиной в 2—3 см (или несколько таких кусочков, если работа производится одновременно на нескольких кимографах) и оставляют его на 5—10 минут в растворе Тироде указанной температуры. Если нужно оставшийся кусок кишки сохранить на несколько часов или на сутки, то лучше поставить раствор с кишкой на холод, а также пропускать через жидкость воздух. За указанные 5—10 минут отрезок кишки освобождается от части экскрементов; остальное содержимое осторожно вымывают посредством пипетки или шприца теплым раствором Тироде. Кишку в это время удерживают пинцетом за брыжейку и стараются возможно меньше ее травмировать и не вынимать из жидкости. Очищенную таким способом кишку опускают в чистый подогретый раствор Тироде и при-

ступают к укреплению ее в аппарате. Для этой цели через оба конца кишки продевают по нитке; кишку в это время не следует вынимать из жидкости; удобно поместить ее в наполненный до самых краев теплым раствором Тироде маленький стаканчик, который можно в свою очередь поставить в сосуд с теплой водой. В хирургическую иглу вдевают шелковинку средней толщины и проводят иглу с нитью через все слои кишечной стенки в какой-либо точке ее окружности; удобно избрать для этой цели место прикрепления брыжейки, которая может служить для опознавания. Лучше в этом месте предварительно отрезать брыжейку, чтобы при последующем удалении ее не надрезать нитки; удалять же с самого начала всю брыжейку не следует, так как за нее удобно удерживать кишку пинцетом. Нитку завязывают, не слишком затягивая, чтобы не перерезать кишечной стенки, но и не оставляя петель, и отрезают ее, оставив два конца, длиной каждый около 5—6 см. После этого проводят нить сквозь второй конец кишки; по Magnus (1902), лучше выбрать для этого точку на окружности кишки, соответствующую первому и расположенную, следовательно, на той же продольной мышце, так как при этом меньше раздражаются кольцевые мышцы, внезапные колебания тонуса которых могут сильно мешать работе. Эту нитку тоже завязывают; но на этот раз один конец отрезают около узла, а другой на расстоянии 15—20 см от него. Не снимая иглы с длинного конца нити, продевают ее сквозь стенку резинового колечка. Последнее отрезают от мягкой, но не слишком тонкостенной резиновой трубки; ширина его около 3—4 мм; диаметр просвета должен точно соответствовать рычажку, иначе при перемене положения последнего из горизонтального в наклонное колечко будет скользить и портить запись. Этим, по существу, заканчивается обработка кишки для помещения ее в аппарат¹.

Жидкость Тироде

Почти все авторы применяют для изолированной кишки раствор Тироде без глюкозы. В остальном пропись раствора как будто общеизвестна. Тем не менее раствор не всегда оказывается удачным. Очень большое значение имеет качество препарата хлористого кальция; поэтому во многих руководствах, например, в книге Bonnskov (1939), рекомендуется проверить содержание кальция в готовом 10% растворе его путем титрования азотнокислым серебром (на хлор) и внести соответствующую поправку. На основании собственного опыта я предпочитаю не следовать этому совету. Продажные препараты хлористого кальция нередко содержат примесь углекислого кальция; добавляя в жидкость Тироде некоторое количество кальция на основании определения его только по хлору, можно внести в нее не только избыток кальция, вообще вредно отражающийся на чувствительности кишки, но и, в частности, карбоната кальция, присутствие которого, по Chiray (1939), резко понижает реакцию кишки на гистамин. В то же время жидкость Тироде, приготовленная из перекристаллизованного и высушенного кальция без какой-либо поправки, всегда дает хорошие результаты.

Жидкость Тироде состоит из двух различных растворов, которые соединяют только перед началом опыта и даже повторно во время опыта, если последний затягивается, так как при длительном стоянии соединенных растворов наблюдается изменение реакции. Первый раствор содержит на 10 л дистиллированной воды хорошего качества 100 г хлористого натрия, по 25 см³ 10% раствора хлористого кальция и хлористого калия и половинное количество 10% раствора хлористого магния. Поскольку 10% раствор кальция не отличается стойкостью, нельзя готовить его в запас более 200 см³; нам казалось более целесообразным вообще не готовить 10% растворов, а отвешивать каждый раз по 2,5 г того и другого соединения. Хранить раствор следует в бутылки с боковым тубусом под трубкой с натронутой известью. Второй раствор содержит в 5 л дистиллированной воды 25 г двууглекислого натрия и 1,25 г однозамещенного фосфорнокислого натрия; последний прибавляют только после того, как вся сода уже растворилась; хранят этот раствор с теми же предосторожностями, что и первый. На 1 л первого раствора берут 250 см³ второго, проверяют и, если нужно, исправляют степень кислотности; она должна соответствовать рН = 7,3.

Другим спорным вопросом в приготовлении жидкости Тироде является прибавление атропина. Первоначально добавление атропина рекомендовалось для исключения действия на кишку ацетилхолина, но в ряде случаев нет основания предполагать наличие в испытуемой жидкости ацетилхолина, и, кроме того, описанная Barsoum с сотрудниками (1935), Code (1938) и другими методики осаждения белка и экстрагирования гистамина ведет к полному разрушению ацетилхолина. Riesser (1937) категорически возражает против атропина, так как атропин, несомненно, снижает чувствительность кишки к гистамину, и, кроме того, атропинизированная кишка плохо сохраняет тонус и нередко отвечает на одно и то же количество гистамина сокращениями различной силы. Для длительных опытов и для точных количественных

¹ Микроаппаратуру для определения гистамина (Katz — 1938) мы опишем в другом месте.

определений гистамина подобная неустойчивость тонуса кишки является, несомненно, значительным минусом. Riesser, однако, ничего не говорит о том, как бороться с самопроизвольными сокращениями кишки, которые легко возникают при длительных опытах и могут достичь такой силы, что, наслаиваясь на сокращение от гистамина, изменяют его величину или даже симулируют сокращение там, где испытываемая жидкость его на самом деле не дает. На кривых, иллюстрирующих статью Riesser, присутствие подобных добавочных самопроизвольных сокращений ясно видно маломальски наметанному глазу. Атропин же сглаживает эти самопроизвольные сокращения; поэтому мы предпочли мириться с отрицательными сторонами атропинизации и работать с атропинизированной кишкой. Атропин добавляют в жидкость Тироде, предназначенную для промывания кишки, в количестве 0,5—1,0 γ на 1 см³. Можно прибавлять атропин непосредственно в стаканчик, в котором подвешена кишка; в этом случае достаточно прибавлять его после каждых 3—4 промываний, притом вслед за промыванием так, чтобы кишка в течение 10-минутного перерыва между двумя раздражениями подвергалась его действию.

Прибор для регистрации сокращений изолированной кишки

Прибор должен удовлетворять нескольким требованиям. Сосудик, в котором подвешена кишка, должен быть возможно меньшего размера, но в то же время кишка нигде не должна касаться его стенок. Сосудик, с которым мы в настоящее время работаем, вмещает около 10 см³ жидкости Тироде. Далее, количество жидкости в сосудике всегда должно быть одно и то же, иначе концентрация вводимого в нее раздражителя тоже будет колебаться. После введения раздражителя жидкость необходимо очень быстро заменить чистой, предварительно согретой до 38° раствором Тироде, притом так, чтобы кишка ни на секунду не оставалась вне жидкости; ополаскивание должно производиться не менее чем 3—4-кратным количеством жидкости, и количество ополаскивающей жидкости, остающееся по окончании промывания в сосудике, должно быть, как только что было сказано, всегда одинаковым. Всем этим требованиям удовлетворяет установка, созданная по совету и при помощи нашего стеклодува П. Ф. Федорова; подробности ее ясны из рис. 1. Стаканчик А, в котором помещается изолированный орган, имеет наверху отогнутые края, удерживающие его на стеклянном паучке В, лежащем в свою очередь на широком стакане В, служащем водяной баней. Несмотря на все преимущества изображенных в

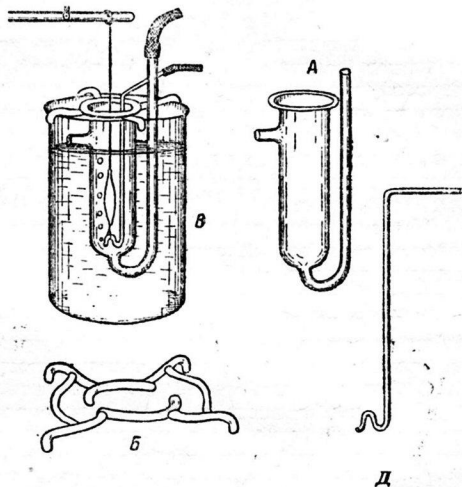


Рис. 1. Аппарат для определения гистамина на изолированной кишке морской свинки. Объяснение в тексте

руководствах металлических водяных бань для подогревания посредством электрической лампы с автоматическим терморегулятором, мы предпочли обыкновенный химический стакан, подогреваемый спиртовкой, так как при этих условиях легче наблюдать за положением кишки в стаканчике. Внизу круглое дно стаканчика А переходит в трубку с просветом около 4 мм, тотчас загибающуюся вверх; на эту трубку надевают длинную резиновую кишку, выходящую за пределы стакана В и служащую для соединения с промывалкой. Вверху стаканчик имеет короткий боковой отвод, через который оттекает излишек жидкости; благодаря этому отводу в стаканчике остается всегда одно и то же количество жидкости. Во время опыта стаканчик погружен в воду, находящуюся в стакане В, до этого бокового отвода. Для промывания мы пользуемся обыкновенной литровой плоскодонной колбой с резиновой пробкой, сквозь которую проходят 2 стеклянные трубки; на короткую надет магнетающий резиновый баллон; длинная служит для соединения с резиновой трубкой, ведущей к стаканчику А. Длинную промывалку легко переносить от одной установки к другой, если работа ведется больше чем на одном кимографе; легко между двумя раздражениями кишки подогревать жидкость Тироде, погружая колбу в бачок с горячей водой и т. д. В стакан В опущена U-образная трубка, снабженная на одном конце стеклянным краном или резиной с Моравским зажимом и отводящей трубкой на вершине сгиба; на отводящей трубке укреплен резиновый зажим с гофмановским зажимом. Перед началом работы трубку через отводящий отрезок наполняют водой. Перед внесением в стаканчик А раздражителя через эту трубку из стакана В спускают определенное количество воды (при объеме стаканчика А и

10 см³ — обычно не менее 40—50 см³); удобно пользоваться для этой цели небольшим, заранее измеренным стаканчиком. Промывалку соединяют с кишкой, идущей от стаканчика А, и вносят последний испытуемый раствор. По окончании вызванного раздражителем сокращения кишки требуется быстро ополоснуть кишку и наполнить стаканчик А чистым, заранее подогретым до 38° раствором Тироде. Для этой цели нагнетают раствор Тироде из промывалки, причем этот раствор, поступая в стаканчик А снизу, вытесняет старую жидкость через боковой отвод в стакан В; нагнетание раствора Тироде продолжают, пока уровень жидкости в стакане В вновь дойдет до бокового отвода стаканчика А. Если вспомнить, что стаканчик А был погружен перед началом всей процедуры до бокового отвода, то ясно, что на промывание кишки и наполнение стаканчика пошло столько же жидкости, сколько ее было предварительно вылиты из стакана В; другими словами, кишка промыта 4—5-кратным количеством жидкости Тироде, стаканчик А заполнен точно определенным количеством ее, и кишка ни на одну секунду не была лишена жидкости.

Для укрепления кишки в стаканчике А служит специальный крючок Д: он же служит одновременно и для пропускания воздуха. Поэтому его делают из стеклянной трубочки; последняя должна быть очень тонкой, чтобы крючок занимал в стаканчике возможно меньше места. Вертикальная часть крючка должна быть соразмерена так, чтобы он, будучи введен до самого дна стаканчика А, был все же несколько выше краев стакана В. Нижняя горизонтальная часть крючка должна помещаться на дне стаканчика, не упираясь свободным концом в стенку; изгиб не должен быть слишком крутым, чтобы кишка не касалась вертикальной части крючка; отверстие на конце не должно быть чересчур маленьким (лучше его не оплавлять), так как иначе трудно добиться равномерного поступления воздуха.

Для получения равномерной струи воздуха служит обыкновенный газометр; его соединяют резиновой кишкой с верхней горизонтальной частью крючка. Поступление воздуха нужно отрегулировать таким образом, чтобы он проходил через жидкость не сплошной струей, а отдельными, быстро следующими один за другим пузырьками; воздух не должен при этом ударять по кишке. Пузырьки воздуха содействуют быстрому равномерному распределению вносимого раздражителя по всей жидкости; поэтому поступление его не должно в то же время быть слишком медленным. Увеличение в 7—9 раз, вес рычажка — около 2 г.

Мы набираем раздражитель в пипетку, вводим ее до самого дна стаканчика, стараясь не задеть кишки, и выдуваем содержимое. Это выдувание совместно с пузырьками воздуха, проходящими сквозь жидкость, содействует быстрому равномерному распределению раздражителя в жидкости; в этом нетрудно убедиться, введя таким же образом какой-либо окрашенный раствор. Между двумя раздражениями должно пройти не менее 8—10 минут; «режим времени» необходимо соблюдать так же точно, как «режим температуры» и «режим пропускания воздуха».

Служащее для сравнения (стандартное) разведение гистамина делают с таким расчетом, чтобы вводить в стаканчик всегда 1 см³ раствора; столько же вводят каждого из испытуемых растворов. Если это требуется для сравнения, берут более концентрированный или, наоборот, более слабый стандартный или испытуемый раствор, но вводят в стаканчик всегда 1 см³ (в наших первых опытах это правило нами не соблюдалось). Перед началом собственно определений необходимо повторно воздействовать на кишку одной и той же дозой гистамина, пока сокращения не станут совершенно одинаковыми; иногда на это уходит очень много времени. Если не требуется точного количественного определения, а можно удовлетвориться приблизительным суждением или сравнением между собой двух или нескольких испытуемых растворов, то эту предварительную обработку кишки можно сократить.

Нашей основной задачей было определение в тканях гистидин-декарбоксилазы. Для этой цели в колбочку отмеривают около 60 мг гистидина в 5 см³ раствора Тироде и прибавляют 1 г мелко растертой кашицы той ткани, в которой предполагается определить названный фермент, или соответствующее количество фосфатного (или глицеринового, или водного) экстракта; смесь доводят до слабощелочной реакции и прибавляют 1 см³ толуола, после чего колбочку ставят до следующего утра в термостат. Контрольная колбочка содержит все те же ингредиенты, но раствор гистидина в жидкости Тироде заменен в ней чистой жидкостью Тироде. Если тканевая кашица, внесенная в колбочку, действительно содержит гистидин-декарбоксилазу, то часть имеющегося в колбочке гистидина будет превращена ею в гистамин. При испытании содержимого колбочки с изолированной кишкой будет получено поэтому типичное «гистаминовое» сокращение последней, причем объем сокращения зависит от количества образовавшегося гиста-

мина. Иногда самая ткань содержит некоторое количество гистамина и при растирании отдает его в окружающую жидкость. В этих случаях содержимое контрольной колбочки тоже вызывает небольшое сокращение кишки; поскольку в опытную колбочку входит то же самое количество тканевой кашицы, это обстоятельство не может служить причиной ошибки.

Первые опыты ставились нами так, как здесь описано. В дальнейшем мы, учитывая новые литературные данные, несколько изменили свою методику. Все эти изменения преследовали одну и ту же цель — по возможности обезвредить фермент, разрушающий гистамин, так называемую гистаминазу (Best, 1929) или диаминооксидазу (Zeller, 1938); этот фермент содержится во многих тканях наряду с гистидин-декарбоксилазой; ясно, что его действие может уменьшить выход гистамина. В этом отношении мы учли указания Holtz (1938), а также Werle (1938). Так как диаминооксидаза действует только в присутствии кислорода, то мы прежде всего перешли к работе в атмосфере азота. Чтобы иметь возможность эвакуировать воздух и заменить его азотом, мы ставим опыт в специальных «газовых» колбочках, имеющих притертую стеклянную пробку с впаянными двумя стеклянными трубками, короткой и длинной, с стеклянными кранами; эти колбы лучше сделать круглыми или яйцевидными, так как плоскодонные при выкачивании воздуха легко лопаются. Далее Holtz рекомендует работать для ослабления действия диаминооксидазы не с тканевыми кашицами, а с экстрактами. Мы пользовались для приготовления экстракта фосфатным буфером (рН приблизительно равнялся 8,0), прибавляя его к отвешенному кусочку исследуемой ткани в пятикратном количестве. Ткань тщательно растирают в буферном растворе до гомогенной взвеси (не менее 8—10 минут); взвесь центрифугируют и отмеривают 5 см³ жидкости в колбочки в качестве предполагаемого источника гистидин-декарбоксилазы. В отношении экстракта почек кролика рекомендуется еще дополнительная обработка каолином (0,5 г на 10 см³ экстракта): встряхивают 15 минут в шюттель-аппарате, центрифугируют и отсасывают жидкость; диаминооксидаза адсорбируется каолином, тогда как гистидин-декарбоксилаза остается в растворе. К сожалению, обработка каолином в отношении органов некоторых других животных неприменима, так как адсорбируется и гистидин-декарбоксилаза.

Нас интересовал в первую очередь, как уже было указано, вопрос о происхождении гистамина в животном организме. В литературе о гистамине можно найти — правда, только единичные — указания, что тот или иной орган, якобы, обладает способностью прижизненного образования гистамина. Нам казалось интересным проверить, можно ли в этих органах обнаружить гистидин-декарбоксилазу, действующую *in vitro*. Поскольку гистидин-декарбоксилаза вообще довольно широко распространена в органах различных животных, отсутствие ее как раз в тех органах, которым приписывается прижизненный гистаминогенез, сделало бы это утверждение по меньшей мере сомнительным. В первую очередь мы сделали попытку обнаружить *in vitro* гистидин-декарбоксилазу в легких морской свинки. Мы исходили из следующих соображений: во-первых, Bloch и Pinösch в своей часто цитируемой различными авторами работе (1937) утверждают, что из различных органов морской свинки только легкие этого животного обладают способностью прижизненно превращать гистидин в гистамин¹. Во-вторых, гистамину, как известно приписывают большое значение в патогенезе анафилактических и аллергических расстройств. У морских свинок

¹ О критике этой работы с точки зрения методики см. I сообщение.

органом, в котором преимущественно развиваются анафилактические явления, служит легкое; количество гистамина в крови в результате анафилактического шока у этого животного резко повышено, в легких же, наоборот, понижено (Bartosch и Feldberg, 1932). Интересно было выяснить, имеет ли этот избыточный гистамин крови своим источником только преформированный гистамин легких, «освобождающийся» при анафилактическом шоке, или же этот гистамин, хотя бы частично, вновь образуется из содержащегося в тканях гистидина. Опыты с легкими морской свинки были поставлены нами неоднократно, но ни разу нам не удалось получить образования даже следов гистамина (рис. 2). *In vitro*, следовательно, в легких морской свинки гистидин-декарбоксилазы обнаружить не удается; как было указано выше, этот отрицательный результат делает сомнительной способность их декарбоксиллировать гистидин *in vivo*. Но если притти к такому выводу, то еще труднее объяс-

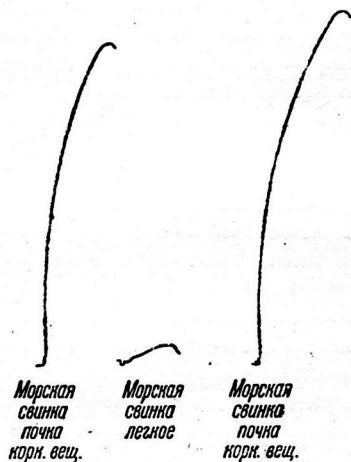


Рис. 2. Легкое морской свинки — отсутствие декарбоксилирующего действия. Для сравнения поставлен опыт с почкой морской свинки

нить тот факт, что легкие морской свинки сами по себе по сравнению с другими органами очень богаты гистамином. Dale еще в 1929 г. назвал это богатство легких гистамином важной физиологической проблемой. Он теоретически допускает два объяснения для происхождения этого гистамина: либо легкие функционируют в отношении гистамина «как внутрисекреторный орган», либо они обладают способностью захватывать гистамин из циркулирующей крови. В пользу первого предположения он, однако, не видел никаких данных. Что же касается до отложения в легких гистамина крови, то по этому вопросу имеется несколько работ; в последней из них Ahlmark с сотрудниками (1938) приводит убедительные доказательства в пользу того, что легкие действительно обладают способностью поглощать гистамин из орошающей их жидкости. Однако все эти работы, в том числе и работа Ahlmark, страдают одним весьма существенным недостатком: никем до сих пор не было сделано попытки подвергнуть в аналогичных условиях перфузии жидкостью, содержащей гистамин, какой-либо другой орган. Неизвестно, следовательно, действительно ли способностью извлекать гистамин отличаются только легкие. Самое же существенное для нас это то, что эти работы ни в какой степени не содействуют разрешению проблемы о происхождении гистамина в животном организме.

Другим органом, которому многие авторы приписывали способность прижизненного образования гистамина, является кожа; в первом сообщении мы подробно остановились на причине повышенного интереса именно к этому органу. Мы пытались поэтому *in vitro* доказать наличие в коже гистидин-декарбоксилазы; объектом нам служила пока

только кожа кролика, как известно, легко дающая эритему. Результатами был получен точно такой же, как и в отношении легкого морской свинки: ни тщательнейшим образом растертая в кашу кожная ткань в условиях аэробноза, ни фосфатный экстракт из той же ткани в атмосфере азота не декарбоксилируют гистидина (рис. 3).

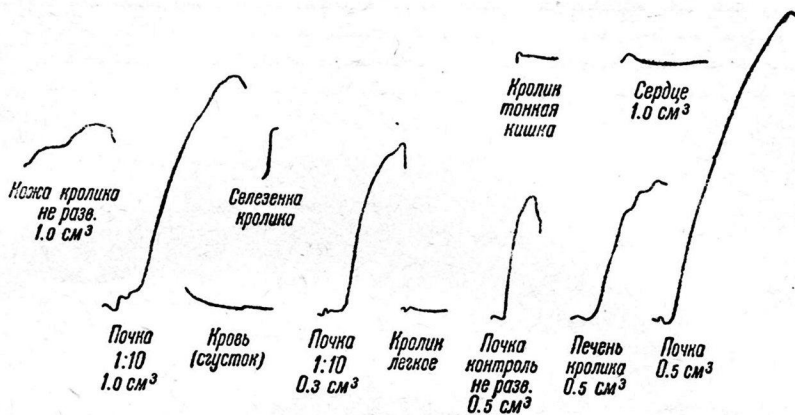


Рис. 3. Органы кролика

Не меньший интерес представляют опыты Магсоу (1939), доказавшие на собаке, что работа сердца, если она встречает достаточное препятствие со стороны периферических сосудов, сопровождается появле-

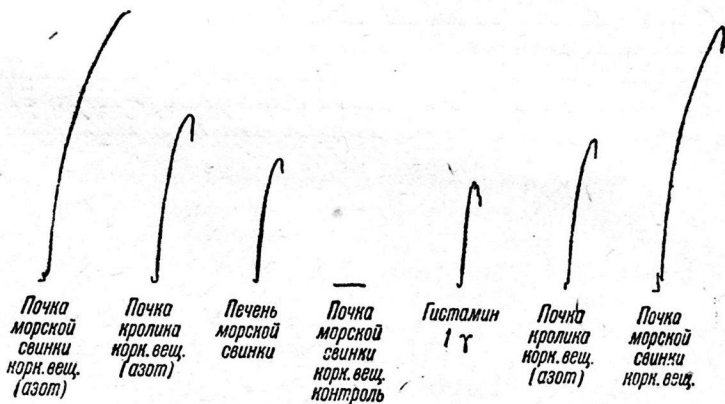


Рис. 4. Органы морской свинки. Для сравнения взята почка (корковое вещество) кролика

нием гистамина. В наших опытах с органами собаки мы в сердечной мышце ни разу не обнаружили присутствия гистидин-декарбоксилазы (рис. 5). Наши попытки найти в опытах *in vitro* подтверждение данным различных авторов о возможности прижизненного образования гистамина из гистидина потерпели, следовательно, полное крушение.

Выяснению вопроса о происхождении гистамина в животном организме могли бы, может быть, способствовать исследования относительно распределения гистидин-декарбоксилазы в различных органах животных на разных ступенях развития и в возрастном разрезе. Поэтому мы предприняли систематические исследования в этом направлении. Нами обследованы пока только органы кролика, морской свинки, крысы, собаки, частично свиньи, а также голубя. На таком небольшом материале, конечно, трудно ожидать выяснения каких-либо закономер-

ностей. Наоборот, на первый взгляд поражает большое разнообразие в распределении гистидин-декарбоксилазы между различными органами у разных животных и в степени ее активности.

У кролика (рис. 3) наибольшей активностью в отношении декарбоксилирования гистидина обладает почка (о более точной локализации фермента внутри почки см. ниже); она проявляет ее как в присутствии кислорода воздуха, так и в азоте. Ясно выраженной активностью отличается и печень кролика; все же декарбоксилирующее действие ее значительно слабее. Легкие, сердечная мышца, тонкие кишки, кожа и

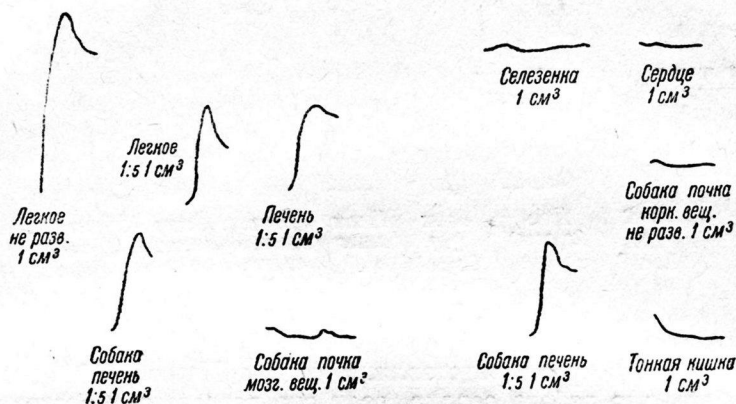


Рис. 5. Органы собаки

кровь (сгусток) кролика вовсе не декарбоксилируют гистидина. Селезенка, повидимому, обладает некоторой, очень слабой, активностью; вследствие малого размера этого органа опыт был поставлен без контроля, и результат его еще нуждается в проверке. Слабое декарбоксилирующее действие Werle (1940) отмечал также в присутствии тонких

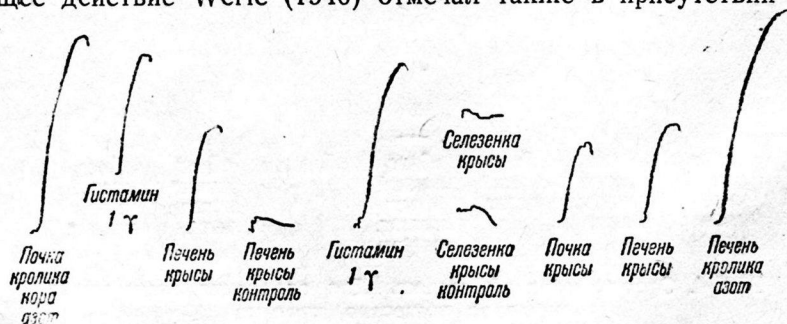


Рис. 6. Органы крысы. Для сравнения взята почка кролика (корковое вещество)

кишок; остальные отрезки пищеварительного канала не содержат гистидин-декарбоксилазы.

Из органов морской свинки (рис. 4) чрезвычайно активна почка; по данным Werle, она несколько активнее, по нашим данным — во много раз активнее почки кролика. Печень значительно менее активна, но все же несомненно декарбоксилирует гистидин. Легкие, как уже было упомянуто, совершенно не содержат гистидин-декарбоксилазы (рис. 1). Тонкие кишки декарбоксилируют гистидин (Holtz, 1939; Werle, 1940), но их активность значительно меньше, чем почек. Еще меньше фермента содержат остальные отрезки пищеварительного тракта — желудок, толстая, слепая и прямая кишки; все же активность их несомненна.

Из органов собаки можно отметить декарбоксилирующую активность легкого и печени. С остальными органами собаки работать очень трудно, так как некоторые из них (почки, кишки) содержат очень много диаминооксидазы. В наших опытах почка и тонкие кишки даже в атмосфере азота не декарбоксилировали гистидина, в то время как Werle считает эти органы активными. Приходится допустить, что диаминооксидаза не была нами достаточно обезврежена. При первой возможности мы вернемся к этим исследованиям. Сердечная мышца и селезенка собаки, повидимому, неактивны (рис. 5).

Из органов свиньи нами были исследованы почки (корковый и мозговой слои) и печень; во всех случаях был получен отрицательный результат. Werle считает, что почки свиньи содержат некоторое, хотя и очень малое, количество гистидин-декарбоксилазы; в тонких кишках тот же автор (1940) не обнаружил этого фермента.

Из органов крысы (рис. 6) активны печень и почки, но и тот, и другой орган значительно менее активны, чем органы кролика. Интересно далее, что печень крыс значительно активнее, чем почка того же животного. Селезенка крыс не декарбоксилирует гистидина. Из органов голубя (рис. 7) нами были исследованы почки и печень.

Оба органа оказались содержащими гистидин-декарбоксилазу, причем печень во много раз богаче ею, чем почка. Таким образом, распределение гистидин-декарбоксилазы у крыс и у голубей между почкой и печенью обратно тому, что наблюдается у кроликов и морских свинок.

Помимо гистидин-декарбоксилазы мы в органах собаки пытались обнаружить также диаминооксидазу (гистаминазу). Эти опыты были нами поставлены до появления работ Zeller, и поэтому некоторые условия действия фермента не были оптимальными.

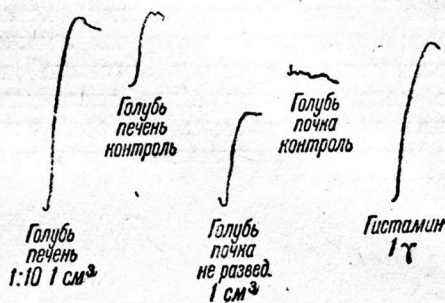


Рис. 7. Органы голубя

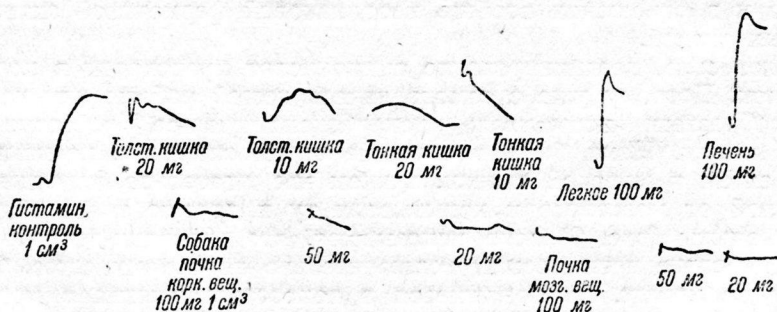


Рис. 8. Органы собаки — диаминооксидаза (гистаминаза)

Диаминооксидазу мы получали путем высушивания мелко нарезанной ткани ацетоном и эфиром; высушенная ткань легко превращается в мелкий порошок. Гистидин-декарбоксилаза при обработке ацетоном и эфиром разрушается, диаминооксидаза же остается активной. Опыты ставились таким образом, что контрольная колбочка содержала 5 см³ раствора гистамина 1:1 000 000 (= 5 γ), а в остальные колбочки к тому же раствору добавлялись различные количества препарата, полученного из исследуемой ткани.

Мы исследовали указанным способом почки (отдельно корковый и мозговой слой), печень, легкое, толстую и тонкую кишки собаки. На

рис. 8 видно, что 100, 50 и даже 20 мг коркового вещества, а также мозгового вещества почки собаки полностью уничтожают активность 5 γ гистамина; 10 мг той и другой ткани резко ослабляют ее. Препараты тонкой и толстой кишок полностью уничтожают активность 5 γ гистамина уже в количестве 10 мг. В то же время полученные точно таким же образом препараты легкого и печени даже в количестве 100 мг совершенно неактивны.

Таким образом, мы не могли обнаружить какой-либо закономерности в содержании гистидин-декарбоксилазы и диаминооксидазы: печень и легкое собаки, богатые первым ферментом, не разрушают (в условиях нашего опыта) гистамина.

Нет никакого параллелизма также между содержанием в каком-либо органе гистидин-декарбоксилазы и гистамина. Лучшим примером в этом отношении являются легкие морской свинки, очень богатые (по сравнению с другими органами) гистамином, но совершенно (in vitro) не декарбоксилирующие гистидина. Другим примером могла бы служить кровь кролика: она содержит довольно много гистамина, но нам не удалось обнаружить в кровяном сгустке присутствия гистидин-декарбоксилазы.

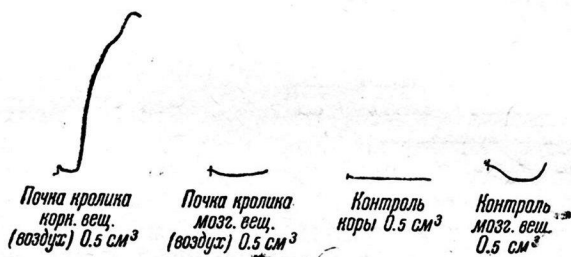


Рис. 9. Сравнение коркового и мозгового вещества почки кролика (без замены воздуха азотом)

В заключение мы хотели бы остановиться на одном наблюдении, сделанном в опытах этой серии. Оно кажется нам заслуживающим внимания не только в отношении распределения гистидин-декарбоксилазы, но и в отношении вообще неодинаковой ферментной активности различных тканей.

Как известно, дезаминирование аминокислот происходит в корковом слое почек. Поэтому уже с самого начала нашей работы нам казалось нецелесообразным испытывать декарбоксилирующее действие всей почки в целом. Нами была поставлена серия опытов с почками кролика, а затем и морской свинки, причем мы тщательно отделяли корковый слой от мозгового и испытывали ту и другую ткань отдельно. Все эти опыты (рис. 9) ясно показывают, что гистидин-декарбоксилирующее действие принадлежит исключительно корковому слою. Слабое действие на кишку, наблюдавшееся в некоторых опытах с мозговым веществом, следует отнести, вероятно, либо за счет недостаточно полного удаления коркового слоя, либо за счет небольшого количества гистамина, содержавшегося в самой ткани; последнее предположение для некоторых случаев подтверждается тем, что и жидкость из контрольной колбочки в этих случаях оказывала на кишку такое же действие.

Первая серия этих опытов была поставлена нами еще до опубликования работ об обезвреживании диаминооксидазы: поэтому мы одновременно пытались выявить способность исследуемой ткани разрушать гистамин. Опыты ставились нами следующим образом: мы прибавляли один и тот же экстракт коркового или соответственно мозгового ве-

щества почки (приготовленный растиранием ткани в 75% глицерине с последующим отделением плотных остатков центрифугированием и фильтрованием) в равном количестве к раствору гистидина, к раствору гистамина и для контроля — к чистой жидкости Тироде, служившей растворителем для того и другого вещества. При этом оказалось, что экстракт коркового вещества обладает свойством не только образовывать гистамины из гистидина, но и разрушать гистамин, между тем как экстракт из мозгового вещества не дает ни первого, ни второго эффекта (рис. 10)¹. Таким образом, из этих опытов можно сделать вывод, что если бы диаминооксидаза коркового вещества была нами поставлена в неблагоприятные условия, то выход гистамина в соответствующей колбочке был еще больше и разница между корковым и мозговым веществом в отношении гистидин-декарбоксилазы была бы еще резче. Опыты, поставленные в азоте, подтверждают наличие резкой разницы в содержании гистидин-декарбоксилазы между корковым и мозговым веществом почки (рис. 11). В литературе нам не удалось найти соответствующих указаний; эти данные, следовательно, опубликовываются впервые.



Рис. 10. Диаминооксидаза в корковом и мозговом веществе почки кролика

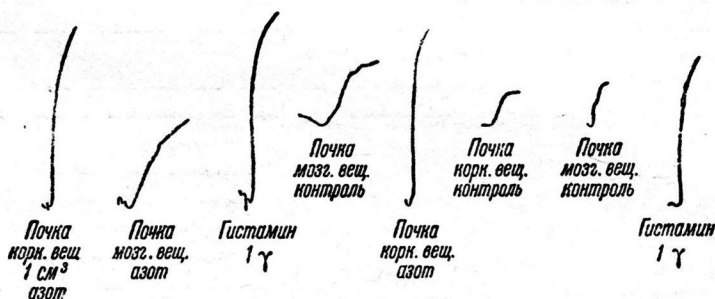


Рис. 11. Сравнение коркового и мозгового вещества почки кролика в азоте

Во второй серии опытов мы перешли к исследованию содержания гистидин-декарбоксилазы в тканях при различных патологических состояниях. Вопрос этот, ввиду огромного физиологического значения гистамина, представляет большой интерес. Разработка его, однако, еще совершенно не начата; только за самое последнее время, когда наша работа была уже почти закончена, появились два сообщения Werle (1939, 1940) на ту же тему. Werle получал патологические изменения в почках морской свинки, вызывая непроходимость мочеточника, и нашел, что пораженная ткань содержит меньше декарбоксилазы и меньше гистаминазы, чем здоровая. В то же время в почках кролика, измененных вследствие венозного застоя, оказалось значительно меньше декарбоксилазы, но больше гистаминазы.

¹ В условиях этого опыта, на сухих препаратах фермента эта разница не проявляется.

Мы в своих опытах на почках шли другим путем. Как и в опытах со здоровыми тканями, мы отделяли корковое вещество от мозгового. Из различных видов экспериментального нефрита мы остановились в первой серии опытов на урановом. Кролики весом 2 500—3 000 г получали под кожу раствор азотнокислого уранила (15 мг на 1 кг веса). Почки исследовались на 5-й или 6-й день. Макроскопически почечная ткань

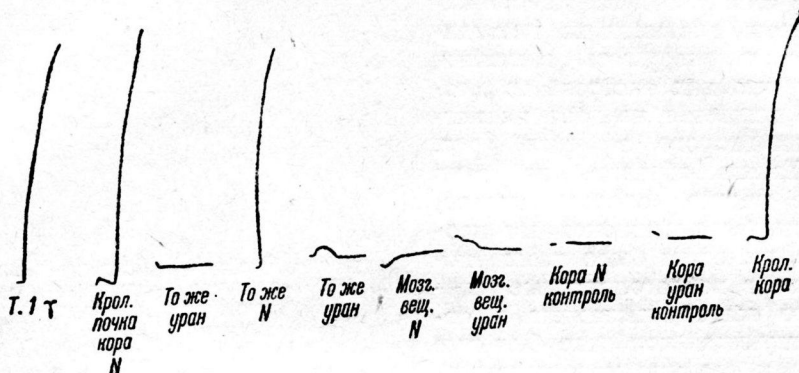


Рис. 12. Декарбоксилаза в почке кролика, отравленного ураном

при этих условиях резко изменена; под микроскопом (Франкштейн) обнаруживаются некроз эпителиа в извитых канальцах и мелкие капли жира, полнокровные клубочки, инфильтрация мелкоклеточными элементами в интерстиции; моча, собранная повторно на протяжении этого времени в обменной клетке, а также извлеченная шприцем из мочевого пузыря после вскрытия брюшной полости, содержала много белка (в отдельных случаях до 3%), зернистых и эпителиальных цилиндров, эпителиальных клеток и лейкоцитов.

На рис. 12 представлен результат одного из опытов с больной почкой; ввиду однообразия результатов мы не помещаем здесь остальных записей. В то время как жидкость из колбы, в которой на гистидин действовал экстракт из коркового вещества здоровой почки, вызывает резкое сокращение кишки, — в колбах, содержавших экстракт из пораженного коркового вещества, не удается обнаружить никаких следов гистамина; очевидно, декарбоксилирование гистидина здесь не происходило.

Мы можем, следовательно, сделать вывод, что в условиях этого опыта пораженная ткань утратила свою гистидин-декарбоксилирующую активность.

Мозговое вещество во всех случаях не оказывало никакого декарбоксилирующего действия и у здоровых кроликов, так что об изменениях, вызванных патологическим процессом, нельзя сделать никакого вывода.

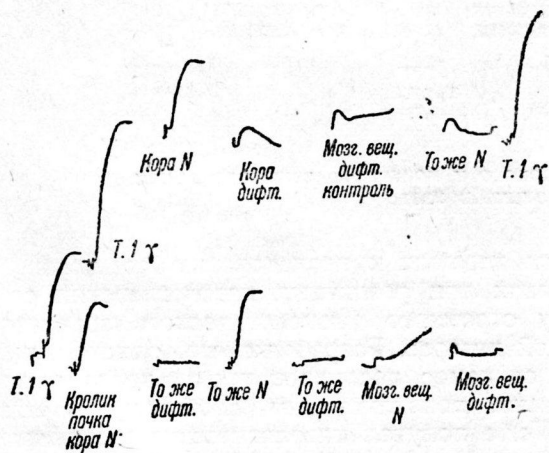


Рис. 13. Декарбоксилаза в почке кролика после введения дифтерийного токсина

Аналогичные, хотя и менее совпадающие результаты, нами были получены и при отравлении кроликов дифтерийным токсином.

Кролики весом от 2 200 до 3 000 г получали под кожу двойную смертельную для морской свинки дозу дифтерийного токсина. Почки, взятые на 6-й день, макроскопически казались нормальными. Из 5 опытов, поставленных с дифтерийным токсином, в одном опыте корковое вещество вовсе не содержало гистидин-декарбоксилазы (рис. 13):

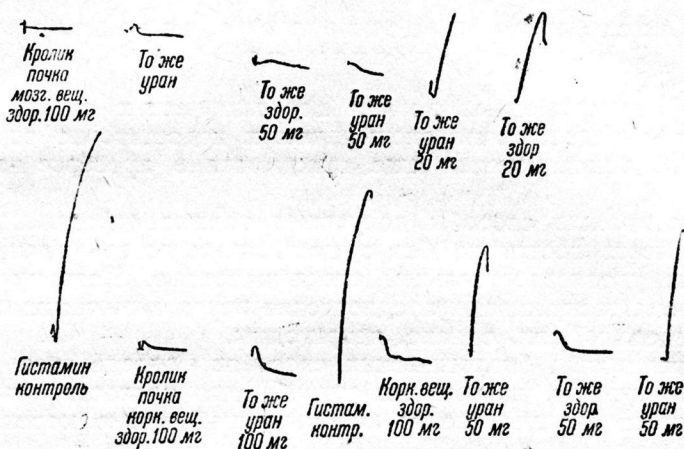


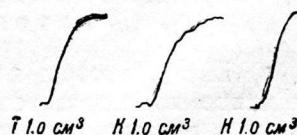
Рис. 14. Диаминоксидаза в почке кролика, отравленного ураном

в 3 опытах количество гистамина, образовавшееся из гистидина, было уменьшено, и в одном случае почка подопытного животного дала такой же результат, как и контрольные. Возможно, что действие одной и той же дозы токсина было неодинаковым у различных кроликов, в зависимости от их сопротивляемости к этому токсину. Гистологическое исследование почки в последнем случае не обнаружило никаких изменений.

Таким образом, наши опыты показывают, что ткань почки (коркового вещества) кролика, пораженная патологическим процессом, не содержит гистидин-декарбоксилазы или менее активна, чем нормальная.

Опыт с диаминоксидазой с почкой при урановом нефрите показал, что сухой экстракт коркового вещества пораженной почки менее активен, чем соответствующий экстракт нормальной почки (рис. 14): 50 мг последнего полностью уничтожают эффект 10 гистамин, между тем как в колбочке, содержавшей 50 мг такого же экстракта коркового вещества пораженной почки, гистамин сохранен и вызывает такое же

Рис. 15. Рак Броун-Пирса — жидкость из контрольной колбочки вызвала точно такое же сокращение кишки, как и жидкость, содержавшая гистидин



сокращение кишки, как гистамин из контрольной колбочки. В отношении мозгового вещества такой разницы отметить не удается: гистамин полностью уничтожен как в колбочке, содержащей 50 мг экстракта мозгового вещества здоровой почки, так и в колбочке, содержавшей то же количество экстракта пораженной почки, а 20 мг экстракта мозгового вещества не уничтожают гистаминового эффекта независимо от состояния почки (рис. 15).

К этой же серии работ можно отнести наши попытки найти гистидин-декарбоксилазу в тканях двух различных экспериментальных новообразований крыс (саркома Роуса) и кроликов (рак Броун-Пирса). Ни в той, ни в другой ткани нам не удалось обнаружить существования названного фермента.

ВЫВОДЫ

1. Способы количественного определения гистамина

а) Обзор предложенных до сих пор химических способов показывает, что они недостаточно специфичны и недостаточно точны; некоторые новые видоизменения еще нуждаются в проверке на большом материале.

б) Биологические способы допускают точные определения весьма малых количеств гистамина без существенных потерь при обработке и с вполне удовлетворительной специфичностью. Поэтому они в настоящее время заслуживают предпочтения перед химическими; для массовых определений они, однако, непригодны.

в) Из различных биологических способов определения гистамина наиболее доступным, притом без ущерба для точности и специфичности, является определение на изолированной кишке морской свинки.

2. Гистидин-декарбоксилаза нормальных животных тканей

а) Данные различных авторов о прижизненном гистаминогенезе в том или другом органе мало правдоподобны, поскольку *in vitro* в ткани этих органов не удается обнаружить гистидин-декарбоксилазы.

б) У всех обследованных до сих пор в этом отношении млекопитающих, а также у голубя можно обнаружить в каком-либо органе присутствие действующей *in vitro* гистидин-декарбоксилазы.

в) Немногочисленные пока определения гистидин-декарбоксилазы у различных животных не позволяют найти какой-либо закономерности в распределении этого фермента между различными органами, а также какого-либо соответствия между содержанием гистидин-декарбоксилазы, гистамина и диаминооксидазы.

г) В обследованных до сих пор в этом направлении почках кролика и морской свинки декарбоксилаза локализована в корковом слое.

3. Гистидин-декарбоксилаза в тканях, пораженных патологическим процессом

а) При урановом нефрите кроликов гистидин-декарбоксилирующее действие коркового вещества почки исчезает. Количество диаминооксидазы в корковом веществе заметно понижено; в мозговом веществе количество последнего фермента не изменено.

б) При отравлении кроликов дифтерийным токсином количество гистидин-декарбоксилазы тоже падает вплоть до полного исчезновения, но реакция менее закономерна в зависимости, вероятно, от неодинаковой чувствительности кроликов к токсину.

в) В ткани экспериментальных злокачественных новообразований обнаружить гистидин-декарбоксилазу не удается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abramson H. A., Journ. Lab. a. Clin. Med., 24, 398—405, 1939.—2. Ackermann D. u. Wasmuth W., Zschr. Physiol. Chemie, 260, 155—163, 1939.—3. Ahlmark A., Kornerup T. G. a. Tarras-Wahlberg B., Skand. Arch. Physiol., 79, 106—114, 1938.—4. Akiyama Y., Fukuoka Acta med., 30, Ref. 1—2, 1937.—5. Anrep G. V., Barsoum G. S., Talaat M. a. Wilninger E., Journ. Physiol., 95, 476—484, 1939.—6. Axmacher F., Bioch. Zschr., 784, 339—342, 1936.—7. Barger G. a. Dale H. H., Journ. Chem. Soc., 97, 2592—2595, 1910.—8. Bloch W. u. Pinösch H., Zschr. Physiol. Chemie, 239, 236—241, 1936.—9. Bomskov C., Methodik der Hormonforschung, II, Leipzig, Thieme, 1939.—10. Burn J. H., Method of biological assay, 2 edit., Oxf. Univ. Press., 1937.—11. Businco L. e. Giunchi G., Boll. Soc. Ital. biol. speriment., 13, 905—908, 1938; Ref.: Ber. ges. Physiol., III, 27, 1939.—12. Chiray M. et autres, Paris méd., 29, 253—255, 1939.—13. Code C. F., Journ. Physiol., 89, 257—268, 1937.—14. Edlbacher S., Junker P. u. Baur H., Zschr. Physiol. Chemie, 247, 63—65, 1937.—Eggerth A. H., Littwin R. J. a. Deutsch J. V., Journ. Bacteriol., 37, 187—205, 1939.—16. Feldberg W. u. Schilf E., Histamin, Berlin, Springer., 1930.—17. Gaddum J. H., Gefässerweiternde Stoffe der Gewebe, Leipzig, Thieme 1936.—18. Gaddum J. H., Proc. Roy. Soc. Med., 29, 1373—1378, 1936.—19. Guillot M. et Ong Sian Gwan, C. r. Soc. biol., 126, 318—321, 1937; 20. C. r. Soc. biol., 125, 33, 1937.—21. Guttentag O. E., Arch. exp. Path. u. Pharm., 162, 727—738, 1931.—22. Hanke M. T. a. Koessler K. K., Journ. Biol. Chem., 43, 527—543, 1920.—23. Ishihara M. u. Iwao T., Arch. exp. Path. u. Pharm., 188, 110—114, 1937.—24. Katz G., Journ. Pharm. a. exper. Ther., 64, 314—319, 1938.—25. Kossel A. u. Kutscher F., Zschr. Physiol. Chem., 28, 382—387, 1899.—26. Lesure A., Journ. de Pharm. et de Chimie, 132, 55—69, 1940.—27. Maciag A. u. Schoenthal R., Mikrochemie, 24, 243—250, 1938.—28. Marcou J., C. r. Soc. biol., 136, 575, 1934.—29. Marcou J. et Parhon C. G., Journ. Physiol. et Path. gén., 36, 46—49, 1938.—30. Parrot J. L., Paris méd., 28, 797—500, 1938.—31. Pauly H., Zschr. Physiol. Chem., 94, 284—290, 1915.—32. Riesser O., Arch. exp. Path. u. Pharm., 187, 1—22, 1937.—33. Schmidt R., Erg. Hygiene, 16, 99—120, 1934.—34. Schwartz A. et Riegert A., C. r. Soc. biol., 123, 861, 1936.—35. Schwartz A. et Riegert A., C. r. Soc. biol., 120, 1309, 1935.—36. Schwartz A. et Riegert A., C. r. Soc. biol., 123, 219, 1936.—37. Staub A. M., Ann. Inst. Pasteur, 63, 400—436; 485—524, 1939.—38. Takebayashi H., Dtsch. Zschr. Chir., 249, 256—271, 1937.—39. Torisu T., Jap. Journ. med. sciences, IV. Pharmac., 12, 1—9, 1939.—40. Ungar G., Parrot J. L. et Bovet D., C. r. Soc. biol., 124, 445—446, 1937.—41. Werle E., Bioch. Zschr., 288, 292—293, 1936.—42. Werle E. u. Heitzer K., Bioch. Zschr., 299, 420—437, 1938.—43. Werle E. u. Krautzun K., Bioch. Zschr., 246, 315—324, 1938.—44. Werle E., Madlener M. J. u. Herrmann H., Zschr. ges. exp. Med., 106, 105—110, 1939.—45. Weile-Malherbe M. J., Zschr. ges. exp. Med., 107, 252—257, 1940.—46. Zadina R., C. r. Soc. biol., 132, 31, 1939.—47. Zadina R., C. r. Soc. biol., 123, 28, 1939.

ÜBER DEN HISTAMINSTOFFWECHSEL IM TIERISCHEN ORGANISMUS

II. MITTEILUNG DIE HISTIDINCARBOXYLASE TIERISCHER GEWEBE UND METHODEN DER QUANTITATIVEN HISTAMINBESTIMMUNG

von V. Borowsky

Aus der Abteilung für physiologische Chemie des
Instituts für experimentelle Medizin der UdSSR
(Leiter: Prof. S. Kaplansky)

1. Zur Frage der quantitativen Histaminbestimmung

a. Eine Übersicht der bekannten chemischen Methoden der quantitativen Histaminbestimmung zeigt, dass letztere teils nicht spezifisch, teils nicht befriedigend genau sind. Einige erst kürzlich beschriebene Methoden bedürfen noch einer Überprüfung an grösserem Material.

b. Die biologischen Methoden gestatten eine befriedigend genaue Bestimmung kleiner Histaminmengen, können spezifisch gestaltet werden und werden daher allgemein den chemischen bevorzugt. Zu Massenbestimmungen eignen sie sich jedoch nicht.

c. Von den bisher beschriebenen biologischen Arbeitsmethoden ist diejenige am isolierten Meerschweinchendarm am einfachsten, ohne den anderen an Spezifität oder Genauigkeit nachzustehen.

2. Die Histidindecarboxylase normaler tierischer Gewebe

a. Die Angaben einiger Verfassers über intravitale Histaminbildung in verschiedenen Organen sind wenig überzeugend, da gerade in den entsprechenden Geweben keine *in vitro* wirksame Histidindecarboxylase gefunden werden konnte (z. B. Meerschweinchenlunge — Bloch und Pinösch). Die Frage über den Ort der Histaminbildung im tierischen Organismus bleibt daher ungelöst.

b. In den bisher daraufhin untersuchten Kaninchen- sowie Meerschweinchennieren ist die Histidindecarboxylase hauptsächlich — vielleicht ausschliesslich — in der Rinde, nicht aber im Markgewebe lokalisiert.

c. Bei allen bisher auf das Vorkommen einer *in vitro* wirksamen Histamindecarboxylase untersuchten Säugetieren und ausserdem bei Tauben konnte das Ferment in irgendeinem Organ nachgewiesen werden. Jedoch konnte an dem bisher noch geringen Material keinerlei Gesetzmässigkeit in der Verteilung der Decarboxylase zwischen den verschiedenen Organen gefunden werden. Ebenso scheinen keine gesetzmässigen Beziehungen zwischen der Menge (resp. Aktivität) der Decarboxylase, derjenigen des Histamins und der Histaminase (Diaminoxidase) zu bestehen.

3. Die Histidindecarboxylase und Histaminase in pathologischen Geweben

a. Bei der Urannephritis des Kaninchens verliert die Nierenrinde, die Fähigkeit Histidin zu decarboxylieren. Bei den mit Diphtherietoxin behandelten Kaninchen ist dieser Verlust weniger regelmässig, vielleicht infolge verschiedener Resistenz der Tiere gegenüber dem Toxin. In der Nierenrinde der mit Urangenität vergifteten Kaninchen ist auch die Fähigkeit Histamin zu zerstören herabgesetzt; im Markgewebe besteht dieser Unterschied nicht.

b. Im Gewebe experimentell hervorgerufener Neoplasmen (Brown-Pearce'sches Carcinom, Rous' Sarkom) konnte keine *in vitro* wirksame Histidindecarboxylase nachgewiesen werden.

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ НА МИНЕРАЛЬНЫЙ ОБМЕН

СООБЩЕНИЕ I. ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ НА МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ МЫШЦ, ПЕЧЕНИ, КОЖИ, КОСТЕЙ И ТСТИКУЛ

К. М. Леутский

Из биохимической лаборатории (зав. К. М. Леутский) Института гигиены труда и профзаболеваний, Киев

Поступила в редакцию 20.II.1939 г.

Из многочисленных работ по вопросу о влиянии высокой температуры на организм следует, что высокая температура оказывает глубокое влияние на химический состав органов и тканей (Talbot, Северин, Гефтер и др.).

Ряд же других работ, основывающихся только на исследованиях состава пота, мочи и температуры тела, говорит о небольшом влиянии высокой температуры, с которым организм, акклиматизируясь, сравнительно легко справляется (Lehman и Szakal, Dill и сопр., Rees и Buist и др.).

Чтобы судить о глубине и характере этого влияния, мы изучали участие органов и тканей в водном и минеральном обмене в условиях высокой температуры. Наблюдения велись длительный срок, достаточный для привыкания животного. Опыты производились на белых мышах, у которых теплоотдача, химическая терморегуляция и перспирация воды хорошо выражены. Опыты на мелких животных позволили вести наблюдения на очень большом числе их и в то же время поставить их в оптимальные условия.

МЕТОДИКА

Белые мыши весом в среднем 17 г, самцы, были посажены на синтетическую смесь следующего состава: казеина—18%, крахмала рисового—56%, сливочного масла, освобожденного от примесей,—5%, растительного масла—5%, солевой смеси Осборна и Менделя—6%, экстракта пивных дрожжей—10%.

Соль Осборна и Менделя готовилась в модификации Daggs; кроме того, к ней добавлялось 2,5 мг/о меди в виде $\text{CuSO}_4 \cdot \text{SH}_2\text{O}$. Дрожжевой экстракт готовился из сухих пивных дрожжей. Источник витамина D—вигантол.

Казеин и рисовый крахмал до введения в диету очищались от минеральных веществ.

Подопытные животные подвергались нагреванию в тепловой камере в течение 1,5—2,5 месяцев по 6 часов в день при температуре 42—43° и относительной влажности 30%. Нагревание начиналось с одного часа в день и каждый следующий день возрастало на 1 час, так как нагревание в течение 6 часов с первого же дня вело к гибели большого числа животных.

Учет выпитой воды производился следующим образом: вода давалась в небольшой удлиненной поилке с отверстием внизу сбоку. У отверстия—носик. Вода выступала каплями по мере слизывания животным. Поилка давала возможность точно учитывать количество выпитой воды.

Еда давалась *ad libitum* и оставалась в кормушках и во время нагревания.

По истечении срока нагревания животные убивались и обескровливались. Взятые для исследования органы взвешивались и высушивались при 105° до постоянного веса.

Со снятой кожи соскабливанием удалялся слой подкожной клетчатки и шерсть. Сжигание тканей производилось при помощи азотной кислоты, перегнанной в кварцевой реторте.

В золе тканей определялось содержание Na, K, Ca, Mg, P и Cl.

Натрий определялся по Kolthoff и Barber с небольшой модификацией, калий — по Kramer и Tisdall, кальций — по Tisdall в модификации Clark и Collip с дополнением, необходимым при определении в минерализованных тканях.

Магний после осаждения в виде аммоний-магний-фосфата в свободном от кальция центрифугате определялся по фосфору методом Fiske и Subbarow, фосфор — по Fiske и Subbarow.

Для определения хлора ткань сначала нагревалась со щелочью до омыления жира, и после нейтрализации азотной кислотой определение производилось по van Slyke.

Для анализа были выбраны те органы и ткани, в которых можно было ожидать изменений в минеральном составе: мышцы и кожа — как основные водные депо, печень — как орган, играющий большую роль в теплообмене, кости — как ткань, содержащая наибольшее количество кальция, магния и натрия и как железистый аппарат — тестикулы.

ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ

Определения содержания воды и минеральных веществ у животных, подвергавшихся 1½ месяца нагреванию, дали результаты, сведенные в табл. 1, 2, 3, 4 и 5.

На табл. 1 представлены результаты анализов скелетных мышц задних конечностей.

Таблица 1. Содержание электролитов в скелетных мышцах в мг% из расчета на сухое вещество¹

	Количество животных, взятых для анализа	Вода в %	Na	K	Ca	Mg	P	Cl
Подопытные животные {	8	74,4	240	2 037	50	118	1 031	196
	8	74,3	230	2 000	52	120	1 042	182
	7	74,9	222	2 122	49	128	1 080	206
Среднее. . .	—	74,5	230,6	2 053	50,3	122	1 051	192,6
Контрольные животные {	7	75,6	290	2 020	52	127	1 078	255
	6	76	300	1 990	51	124	1 062	213
	8	75,8	310	2 089	48	110	1 116	245
Среднее. . .	—	75,8	300	2 033	50,3	120	1 085	237,6

Сравнение результатов анализов показывает уменьшение воды натрия и хлора в мышцах подопытных животных.

Как видно из табл. 2, у подопытных животных длительное пребывание в условиях высокой температуры ведет к значительному увеличению содержания натрия, кальция и хлора в печени, к резкому падению веса ее. Вычисление содержания электролитов в органах отдельных животных показывает, что повышение натрия, кальция и хлора не зависит количественно от падения веса печени у подопытных животных: печень среднего веса у подопытного животного содержит 3,58 мг натрия, 0,346 мг кальция, у контрольного — 3,01 мг натрия, 0,29 мг кальция.

Относительно причин падения содержания натрия и хлора в мышце и повышения их и кальция в печени можно сказать следующее.

¹ Всюду проведено по одному из нескольких парных определений, разнящихся между собой на величину, не превышающую допустимой данным методом ошибки.

Таблица 2. Содержание электролитов в печени в мг/% из расчета на сухое вещество

	Количество взятых для анализа животных	Вес органа в г	Вода в %	Na	K	Ca	Mg	P	Cl
Подопытные животные	6	0,974	69,4	341	1 228	35	73	1 137	354
	8	0,95	69,5	354	1 273	38	85	1 119	405
	7	0,968	69,3	420	1 122	37	94	1 200	389
Среднее	—	0,964	69,4	371,6	1 207	36,6	84	1 152	382,6
Контрольные животные	7	1,197	70,9	249	1 290	22	72	1 140	322
	5	1,219	70,9	240	1 301	28	75	1 200	305
	7	1,214	70,8	270	1 291	24	76	1 250	328
Среднее	—	1,210	70,8	253	1 291	24	74	1 196	318

Установлено, что с повышением температуры возрастает выделение воды, натрия и хлора из организма. Наступает сгущение крови. Можно предположить, что с повышением осмотического давления в крови мышцы как одно из главных водных депо в организме пополняют убыль воды, натрия и хлора (как элементов преимущественно экстрацеллюлярных) в крови.

Это должно было бы повести к изменению количества экстрацеллюлярной и интрацеллюлярной воды в мышцах. Полученные нами с этой целью данные о содержании экстрацеллюлярной и интрацеллюлярной жидких фаз в мышце в условиях высокой температуры говорят в пользу этого.

Далее, в опытах Капланского лишение животного воды либо кровопускание вело к падению количества воды в мышцах. За счет последних пополнялась убыль воды в крови.

Гамильтон и Шварц (Hamilton и Schwartz), лишая животных только одной воды, наблюдали также потерю мышцами воды (35%) и значительного количества натрия. В печени же в их условиях количество натрия возрастало. Отсюда напрашивается вывод, что и наблюдаемые нами изменения того же характера связаны, помимо иных причин, прежде всего с перемещением воды (рис.).

Хотя наши подопытные животные и выпивали воды больше, чем контрольные, но введением большого количества одной воды в этих условиях нельзя пополнить ее убыль в тканях. Больше того, увлекая натрия и хлор, она способствует еще большей дегидратации (Вейль, Veil).

Как известно, при нагревании животных количество бикарбонатов в крови падает, количество же молочной кислоты возрастает. Можно поэтому предположить в отношении печени, что если молочная кислота находится в виде солей натрия, то при выравнивании содержания оснований в крови эквивалентное количество бикарбонатов должно пройти из крови в ткани, и их содержание в органах, в том числе и в печени, должно возрасти.



Дальнейшие исследования покажут, насколько такое предположение оправдываемо.

Содержание электролитов в костях представлено в табл. 3.

Таблица 3. Содержание электролитов в костях. Кальций в г, остальные элементы в мг% из расчета на сухое обезжиренное вещество

	Количество взятых для анализа животных	Na	K	Ca	Mg
Подопытные животные	4	395	643	24,8	283
	6	440	600	25,2	319
	6	470	692	24,0	300
	6	420	660	25,4	291
Среднее . . .	—	431	648	24,8	298
Контрольные животные	4	503	590	24,5	349
	6	534	620	24,8	375
	4	510	580	23,7	355
	7	500	610	24,9	368
Среднее . . .	—	511	600	24,47	361

Определение веса тестикул, содержания в них воды и минеральных веществ дало следующие результаты, приведенные в табл. 4.

Таблица 4. Содержание электролитов в тестикулах в мг% из расчета на сухое вещество

	Вес органа в мг	Вода в %	Na	K	Ca	Mg	P
Подопытные животные . . . {	20,9	79,8	503	1 067	60	35	990
	18,8	80,6	535	995	62	29	866
Контрольные животные . . . {	135,8	84,6	792	2 446	47	119	1 330
	145	84,7	756	2 520	44	120	1 340

Таким образом, через полтора месяца у подопытных животных резко падает вес тестикул.

Содержание электролитов, за исключением Ca, уменьшено. В особенности уменьшено содержание Mg и K. Ориентировочные определения на остатках тестикул, собранных через 2 месяца, дали еще более резкое уменьшение калия. Остальные элементы не определялись из-за недостатка материала. Мы и не старались его дольше накапливать, так как важно было установить самый факт значительного падения содержания K, Mg и P.

В промежутке между вторым и третьим месяцем тестикулы совершенно атрофируются.

На причины этого явления проливают свет следующие факты, мимо которых нельзя пройти.

Температура тестикул регулируется мошонкой. Как показали Моог и Quick, температура внутри мошонки на несколько градусов ниже, чем в других областях организма и различна для разных животных. Трансплантированные под кожу тестикулы вследствие более высокой температуры быстро рассасываются (Dick).

Возможно поэтому, что вследствие систематического перегревания с его длительным последствием защитные свойства мошонки являются недостаточными.

Данные относительно изменений содержания электролитов в коже представлены в табл. 5.

Таблица 5. Содержание электролитов в коже в мг% из расчета на сухое обезжиренное вещество

	Количество животных, взятых для анализа	Na	K	Ca	Mg	P	Cl
Подопытные животные {	5	516	697	60	29	455	680
	5	524	578	58	37	458	751
	5	530	585	56	32	462	709
Среднее	—	523,3	586	58	32,6	458,3	713,3
Контрольные животные {	5	450	540	54	28	424	720
	6	432	524	50	33	460	737
	4	465	532	53	34	445	708
Среднее	—	449	532	52	31,6	443	721,6

ВЫВОДЫ

При воздействии высокой температуры в течение 1,5—2,5 месяцев по 6 часов в день в тепловой камере при 42—43° и относительной влажности 30% у подопытных мышей наблюдались следующие изменения:

1) уменьшался вес органов: печени, тестикул (последние почти совершенно атрофируются);

2) в мышцах, печени и тестикулах подопытных животных происходило уменьшение содержания воды;

3) у подопытных животных изменялся электролитный состав органов и тканей в мышцах; уменьшалось содержание натрия и хлора. В печени повышалось содержание натрия, кальция и хлора, в тестикулах уменьшалось содержание почти всех элементов, за исключением кальция; в коже повышалось содержание Na и незначительно — количество других катионов; в костях уменьшалось содержание натрия и магния.

Уменьшение содержания калия, магния и фосфора говорит о глубоком влиянии высокой температуры на жизнедеятельность клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hamilton B. a. Schwartz R., Journ. Biol. Chem., 109, 2, 745, 1935.—
2. Гефтер Ю. М. и Юделович Р. Я., Клин. мед., 1, 42, 1931.—3. Dick W., Beitr. Klin. Chir., 167, 71, 7, 1938.—4. Dill D. B., Hall F. G. a. Edwards H. F., Amer. Journ. Phys., 123, 2, 1938.—5. Капланский С. Я., Биохимия кожи, стр. 14, 1931.—6. Lehmann G. a. Szakall A., Arbeitsphysiol., 9, 6, 630, 653, 678, 1937.—
7. Moor C. R. and Quick W. I., Amer. Journ. Phys., LXVIII, 80, 1924.—8. Rees I. P. a. Buist, Trans. Inst. Min. Eng., 88, 230, 1935.—9. Северин С. Я., Влияние высокой температуры на животный организм и организм человека. Сборник под ред. И. П. Разенкова, 1934.—10. Talbot S. H., Dill D. B., Edwards H. F., Stumme E. H. a. Consolazio W. V., Journ. Industr. Hygiene and Toxicology, 10, 6, 1937.

EINFLUSS HOHER AUSSENTEMPERATUR AUF DEN MINERALSTOFFWECHSEL

I. EINFLUSS HOHER AUSSENTEMPERATUR AUF DEN MINERALSTOFFGEHALT VON MUSKELN, LEBER, HAUT, KNOCHEN UND HODEN

von K. M. Leutsky

Aus dem Biochemischen Laboratorium (Vostand:
K. M. Leutsky) des Instituts f. Arbeitshygiene
und Gewerbekrankheiten, Kiew:

Es wurde der Einfluss dauernder Einwirkung hoher Aussentemperaturen auf den Mineralstoffgehalt von Geweben und Organen untersucht. Die Versuchstiere (weisse Mäuse) bekamen eine vollwertige Futterration und Wasser.

Die Erhitzung erfolgte in einer Wärmekammer, bei 42—43° und 30% relativer Feuchtigkeit, während 6 Stunden täglich, im Laufe von 1,5—2,5 Monaten.

Die Bestimmungen betrafen das Gewicht der Organe, ihren Wassergehalt und den Gehalt an Mineralstoffen — Na, K, Ca, Mg, P, Cl.

Zur Analyse wurden verwendet: Muskel und Haut als die wichtigsten Wasser-Depots; Leber als ein Organ, das in der Wärmeregulation und dem Intermediärstoffwechsel eine wesentliche Rolle spielt; Knochen als das Organ, das die grössten Mengen an gebundenem Natrium, Calcium und Magnesium enthält, und Hoden als ein drüsiges Organ. Es wurden folgende Resultate erhalten.

Die Versuchstiere bleiben in ihrer Entwicklung zurück. Das Gewicht der Organe nimmt (im Laufe eines 1,5 Monate dauernden Versuchs) folgendermassen ab:

Leber — durchschnittl. Gewicht bei den Versuchstieren —	0,96 g
» — — — — — » » » » Kontrolltieren	1,21 g
Hoden — durchschnittl. Gewicht bei d. Versuchstieren —	19,8 mg
» — — — — — » » » » Kontrolltieren —	140,4 mg

Später erleiden die Hoden vollständige Atrophie.

Die Organe und Gewebe verarmen an Wasser. Der durchschnittliche Wassergehalt beträgt in den Muskeln bei den Versuchstieren 74,5%, bei den Kontrollen — 75,8%; in der Leber: bei den Versuchstieren — 69,4%, bei den Kontrollen — 70,8%; in den Hoden: bei den Versuchstieren — 80,6%, bei den Kontrollen — 84,7%.

Der Elektrolytgehalt der Organe und Gewebe wird ebenfalls verändert. Festgestellt wurde: in den Muskeln eine Abnahme des Natrium- und Chlorgehalts; in der Leber — eine Steigerung des Natrium-, Calcium- und Chlorgehalts. In den Hoden nehmen fast alle Mineralbestandteile ausser dem Calcium ab; besonders stark ist der Gehalt an Kalium und Magnesium vermindert. In den Knochen erfolgt eine Abnahme des Natrium- und Magnesiumgehalts. In der Haut steigt der Gehalt an Natrium an, und in geringem Masse der Gehalt der anderen Kationen.

Es findet eine Gewöhnung der Tiere an die Einwirkung hoher Temperatur statt; die erwähnten Änderungen werden aber hierdurch nicht rückgängig gemacht.

Die Änderungen des Elektrolytgehalts betreffen vor allem Natrium und Chlor. Die Änderungen dieser vorwiegend extrazellulären, leicht beweglichen Elemente zeugen von weitgehenden Wasserverschiebungen im Organismus.

Die Abnahme des Kalium-, Magnesium- und Phosphorgehalts weist darauf hin, dass erhöhte Aussentemperatur die Lebenstätigkeit der Zellen tiefgreifend beeinflusst.

КРИТИКА И БИБЛИОГРАФИЯ

Д. И. Шатенштейн. Регуляция физиологических процессов при работе. Медгиз, 1939 г., 179 стр. Цена 8 р. 90 к.

Изучение физиологии работающего организма представляет, помимо своего практического значения, огромный принципиальный интерес оттого, что все регуляторные процессы выступают в работающем организме чрезвычайно выпукло. Знание нормальной физиологии вообще невозможно, если фиксировать внимание только на процессах, характеризующих организм покоящийся. Но для того, чтобы изучение состояния организма при работе было действительно плодотворным, необходимо не ограничивать свое внимание явлениями, разыгрывающимися в органах, непосредственно осуществляющих работу (т. е. прежде всего в мускулатуре). Стремление раскрыть зависимости, определяющие во время работы взаимодействия между всеми органами, анализ факторов, определяющих во время работы состояние организма в целом, являются обязательным условием для того, чтобы физиологическое исследование работы человека было очень важной составной частью нормальной физиологии человека. Недочет этих положений или их прокламирование только на словах было причиной некоторого отъединения физиологии труда чуть не в особую ветвь физиологии, отъединение, несомненно, вредное и порождавшее своего рода кризис работы в этой области. Между тем советская физиология, которая по праву занимает первое место в изучении нормальных регуляторных процессов, характеризующих организм как целое, накопила очень большой материал, могущий по-новому осветить ряд вопросов физиологии мышечной деятельности. Данная гением Павлова возможность физиологического анализа высшей нервной деятельности; изучение влияния головного мозга на все стороны деятельности организма (Быков); открытие Орбели адаптационно-трофических влияний симпатической нервной системы на мускулатуру, рецепторы и сами нервные центры; ряд важнейших фактов о механизмах нервно-гуморальных регуляций (Орбели, Разенков, Быков, Штерн); принципы школы Введенского-Ухтомского — все это чрезвычайно обогатило наши знания о нормальной регуляции физиологических функций. Перед нашими исследователями стоит благодарная задача использовать эти достижения советской физиологии, в частности, и для того, чтобы с новых точек зрения подойти к изучению состояния работающего организма. Автор рецензируемой книги встал на этот совершенно правильный путь, взяв курс на изучение процессов регуляций при мышечной работе.

Задача исследования регуляторных механизмов при работе неисчерпаема, как сама наша наука. Естественно поэтому, что Шатенштейн сконцентрировал свое внимание лишь на определенной (тоже чрезвычайно широкой) проблеме, уделив главное внимание исследованию той роли, которую центральная нервная система играет в развитии утомления и в протекании обмена веществ при мышечной деятельности. Сама постановка вопроса не является новой: значение сдвигов в нервных центрах как основного фактора в развитии утомления целого организма подчеркивалось неоднократно, а возможность изменения общего обмена веществ корковыми импульсами выявлена школой К. М. Быкова со всей отчетливостью. Это не умаляет заслуги Шатенштейна, сумевшего рядом опытов, из которых некоторые чрезвычайно убедительно, показать, что состояние центральной нервной системы может резко менять величину обмена веществ и развитие утомления при работе человека.

Основной формой опытов Шатенштейна является исследование влияния, которое оказывает определенное гипнотическое внушение на газообмен и предельное количество могущей быть выполненной работы. Очень резкое повышение работоспособности при внушении легкости работы и быстрое развитие утомления при внушении тяжести работы выступает в опытах Шатенштейна весьма отчетливо.

Из опытов Шатенштейна, поставленных для доказательства влияния коры мозга на газообмен при работе, наиболее ценными представляются опыты с внушением работы спокойно лежащему испытуемому и опыты с внушением отсутствия предшествовавшей работы к моменту начала восстановительного периода после фактически выполненной работы. В первом случае, несмотря на полный покой, обмен возрастал (вдвое и более против покоя); во втором восстановительный остаток слегка, но закономерно снижался. К сожалению, таких опытов проведено Шатенштейном, как он сам указывает, немного. В большинстве его опытов проводится сравнение газообмена при фактически всегда одной и той же работе (подъем гири в 15 кг), но выполняемой то без внушения, то при внушении выполнения тяжелой работы (подъем якобы 30—39 кг) или легкой работы (подъем якобы легкой корзинки). Эта форма опытов представляется пишущему эти строки не особенно пригодной для ответа на вопросы о существовании «трофического» влияния коры на обмен при мышечной

работе. Прежде всего надо сказать, что цифры, характеризующие в опытах Шатенштейна потребление кислорода, отличаются очень большой изменчивостью. Работа, совершаемая при одинаковых условиях («нормальная»), характеризуется потреблением O_2 , варьирующим от 809 до 995 cm^3 за 1 мин. (табл. 2), от 564 до 656 cm^3 (табл. 3), от 615 до 970 cm^3 (табл. 4), от 615 до 970 cm^3 (табл. 5) и т. д. В опытах с изучением газообмена можно добиться постоянства цифр в пределах $\pm 5\%$ от средней цифры. Возможно, что вариативность газообменных величин у Шатенштейна зависела именно от чередования «нормальных» опытов «с внушением» (этот вопрос было бы важно проанализировать). Во всяком случае столь колеблющиеся цифры затрудняют, на наш взгляд, возможность делать из них определенные выводы. Можно все же признать, что в некоторых сериях опытов Шатенштейна внушение «тяжести» работы увеличивало обмен, а внушение «легкости» работы его снижало (последнее выступало более четко). Делать из фактов, полученных при такой постановке опытов, выводы, однако, очень трудно по следующей причине: при внушении тяжелой или легкой работы неизбежно меняется тип и характер движений. Автор рецензируемой книги это, конечно, сознает, и прекрасным достижением его работы является как раз отлочно проведенный анализ особенностей движений при внушении легкой и тяжелой работы. Изменения характера и размаха движений, изменение интенсивности подсчитываемых напряжений мускулатуры, изменение частоты импульсов в различных двигательных единицах, изменения в синхронности их возбуждения — все это создает условия для самых разнообразных комбинаций, которые учтены нами быть не могут, но которые, несомненно, сказываются в величине газообмена при работе. Разграничение корковых влияний на «моторику» и на «вегетатику» (как выражается Шатенштейн), нам кажется, не может быть достигнуто на фоне огромных сдвигов, вызываемых мышечной работой. Опыты на фоне покоя при максимальном выключении влияний на «моторику» гораздо в этом отношении показательнее и убедительнее. Конечно, опыты с изучением газообмена при внушении утяжеления или облегчения работы важны с другой точки зрения — для характеристики влияний гипноза как такового, вне вопроса о механизме влияния коры на обмен веществ. Однако Шатенштейн вопроса об изучении самого гипноза не ставил, и постановка этого вопроса увела бы его в сторону от поставленных им проблем.

Чрезвычайно интересным представляется анализ характера движений при различных условиях работы (ее фактическом или «внушенном» утяжелении и облегчении). Думается даже, что на этом материале следовало бы остановиться дольше, чем это сделал автор, поставив полученные факторы в связь с характером иннервации мускулатуры (сопоставив их, в частности, с данными Ваххольдера, Вагнера и др.).

Интересны сообщаемые Шатенштейном опыты его сотрудницы Итиной, обнаружившей, что подпороговое раздражение афферентного нерва ведет к появлению тетанусов мышц, которая, будучи в связи с центрами, раздражается в условиях «прямого» раздражения одиночными индукционными ударами. Жаль, однако, что этот опыт не углублен постановкой аналогичных опытов при деафферентации (или хотя бы кокаинизации) раздражаемой мышцы. Такой опыт помог бы решить альтернативу, неизбежно возникающую из факта, сообщаемого Шатенштейном: можно допустить, что импульсы от проприорецепторов сокращающейся мышцы так повышают возбудимость центров, что подпороговое раздражение афферентного нерва становится выше порога. С другой стороны, можно допустить, что дело здесь объясняется повышением возбудимости самой мышцы. К большому сожалению, Шатенштейн и Итина не поставили электрофизиологических исследований, которые установили бы, являлось ли в их опытах подпороговое раздражение афферентного нерва подпороговым для афферентных волокон или достаточным, чтобы вызвать импульсы возбуждения в афферентном нерве, но не достаточным для стимуляции афферентного колена рефлекторной дуги. Если бы оказалось правильным первое предположение, то было бы доказано очень важное положение о возможности влияния на центры местного повышения возбудимости в раздражаемом участке афферентного нерва.

Проведенная Шатенштейном проверка опытов Сеченова-Фере с устранением утомления афферентными раздражениями дала необычайно эффектные примеры такого «снятия» утомления. Шатенштейн четко установил, что этот феномен никак не может быть связан с улучшением кровообращения. Однако Шатенштейн, на наш взгляд, совершенно не прав, отождествляя механизм снятия утомления от кратковременной работы пальцем на эргографе при введении хинина, вдыхании аммиака — с повышением работоспособности при длительной работе под влиянием дачи сахара. В последнем случае наличие несомненного влияния роста сахара крови (ср. опыты Дилла и др.), роста, вероятно, обусловленного не просто всасыванием принятого сахара, а изменением в регуляции углеводного обмена (ср. опыты Кестнера). Здесь же опять надо указать, что исследование газообмена, проведенное при работе на фоне дачи сахара, в сущности очень мало добавляет к решению вопроса, который ставит Шатенштейн. Особенно это относится к опытам с незначительной работой на эргографе. Не говоря уже о значительной неоднородности результатов, анализ причин, обу-

словивших сдвиг газообмена (если он произошел) при даче хинина или сахара, почти невозможен. Мы очень охотно согласимся с тем, что «хинин оказывает действие на общее состояние тканей, меняет установку механизма, регулирующего обмен» (стр. 127), но только нам кажется, что подобное толкование в силу своей расплывчатости не является особенно ценным.

Обсуждение теоретических положений, выдвигаемых Шатенштейном, потребовало бы слишком много места. Сама попытка использовать, обобщив их, взгляды школы Ухтомского, Орбели, Разенкова, Быкова на регуляцию физиологических процессов для того, чтобы создать теорию утомления, является очень интересной. Нужно, однако, сказать, что в итоге этой попытки Шатенштейн оказался в положении человека, пытающегося построить законченное здание из не подогнанных друг к другу и некомплектных, хотя и замечательно выполненных, деталей. Учет концепции Введенского-Ухтомского, учет важнейших открытий Орбели, Быкова, Разенкова совершенно необходим при обсуждении проблемы о механизме утомления. Но объяснения природы всех явлений утомления на основании этих исследований еще не может быть дано. Шатенштейн правильно подчеркивает и обосновывает то значение, которое имеют в развитии утомления сдвиги, происшедшие в центральной нервной системе и, в частности, в коре больших полушарий (это положение подчеркивалось между прочим, и автором этих строк). Однако, определяя утомление как расстройство координации, Шатенштейн дает определение, столь же эластическое и широкое, как само понятие координации. Если не указать, расстройство какого именно звена процессов координации играет ведущую роль в развитии того или иного процесса утомления, если не указать, под влиянием чего наступило это расстройство, то реальная польза от «сведения» утомления к расстройствам координации оказывается очень незначительной. Чрезвычайно спорно и даже противоречиво у Шатенштейна определение усталости как «величины того усилия, которое необходимо включить, чтобы преодолеть, устранить наступающее утомление». Если следовать этому определению буквально, то, во-первых, окажется, что ни усталости, ни утомления не может быть после работы. Во-вторых, при таком взгляде на усталость (если понимать приведенную цитату буквально) окажется, что усталость есть фактор устранения утомления и что если усилие не может преодолеть утомление, то усталости нет, а утомление налицо (отчасти здесь дело в очень неудачной формулировке).

Надо еще прибавить, что характер изложения у Шатенштейна часто носит следы некоторой недоработанности, некоторые формулировки нечетки, изложение взглядов автора не всегда последовательно. Попадают отдельные положения, которые выглядят как ошибочные. Таково, например, утверждение, что мышцы можно считать практически неутомляемыми (стр. 16), таково утверждение (стр. 104), что «источником импульсов является центральная нервная система, поскольку деятельность произвольная» (разве это же не относится к многим случаям непроизвольной деятельности, скажем, к стимуляции дыхания?). Неверно, что дача фосфатов (Эмбден и др.) основана на «стремлении увеличить буферные свойства крови» (стр. 136). Стиль часто тяжеловат. Явно неудачна вся глава о влиянии сопротивления дыханию на величину газообмена. Эта глава имеет очень отдаленное отношение к предмету, трактуемому автором, а большой разницей в цифрах протоколов делает выводы автора не особенно убедительными.

Остановившись на тех положениях Шатенштейна, которые кажутся нам спорными и неверными, нужно в заключение еще раз сказать, что его книга является во всяком случае ценной и интересной, поднимающей ряд важных вопросов и содержащей много существенных фактов. Избегать спорности построений произвольных гипотез при написании такой книги нельзя. Может быть, даже главной целью подобной книги и должно явиться фиксирование внимания на многих вопросах, решение которых не может быть дано в короткий срок. Этой цели книга Шатенштейна достигает, и в этом, помимо других положительных сторон, немалая заслуга ее автора.

Г. П. Конради

СОДЕРЖАНИЕ

В. Н. Черниговский, Исследование рецепторов некоторых внутренних органов. Сообщение I	3
В. Н. Черниговский, Исследование рецепторов некоторых внутренних органов. Сообщение II	15
В. Н. Черниговский и Х. Б. Кельман, О действии термических раздражений на селезенку	26
И. А. Аршавский, Последовательность возникновения в слюнной железе вазомоторной и «адаптационно-трофической» функции симпатикуса в онтогенезе	33
И. А. Аршавский, Явления ан- и катэлектротона на поджелудочной железе	38
А. П. Крючкова, Роль симпатикуса в регуляции функционального состояния слюнной железы в онтогенезе	47
О. М. Фуголь, К анализу торможения, развивающегося в течение опыта с условными рефлексамн	55
Н. Познанская, Явления физического электротона в растворах различных электролитов	59
А. М. Брейтбург, А. С. Зиберт и М. Л. Мирер, Нейро-гуморальная регуляция процессов обмена веществ. Сообщение III	68
А. М. Брейтбург и М. Л. Мирер, Нейро-гуморальная регуляция процессов обмена веществ. Сообщение IV	73
А. М. Брейтбург, Нейро-гуморальная регуляция процессов обмена веществ. Сообщение V	83
В. М. Боровская, Происхождение гистамина в животном организме. Сообщение II	96
К. М. Леутский, Влияние высокой температуры на минеральный обмен. Сообщение I	115
Критика и библиография	121



Ответственный редактор *Л. А. Орбели*

Сдан в производство 3.VI.1940. Техн. редакторы Е. Н. Матвеева и И. Н. Хоменко
Подписан к печати 15.VIII.1940. Выпускающий К. Пискарев

Л17602. Зак. № 881. Медгиз № 394. Тираж 1 630 экз.
Формат 72×105¹/₁₆. Печ. л. 7³/₄. Авт. л. 10,8 Емк. п. л. 64 000 зн.

18-я тип. треста «Полиграфкнига», Москва, Шубинский пер., 10.

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, Всехсвятское, Балтийский поселок, 13, Всесоюзный институт экспериментальной медицины, проф. С. Я. Капланскому, для редакции Физиологического журнала СССР.

Рукописи по Ленинграду можно направлять по адресу: почт. отд. Колтуши (Ленингр. обл.), Биостанция им. акад. И. П. Павлова, доц. С. М. Дионесову.

Редакция

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

По всем вопросам подписки и доставки журнала обращаться в почтовые отделения и в Союзпечать на местах

НАРКОМЗДРАВ СССР

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
(МЕДГИЗ)

Вышли из печати следующие издания:

**I. Учебники и учебные пособия для студентов мединститутов
и врачей**

1. Проф. М. О. Гуревич и проф. М. Я. Серейский, Учебник психиатрии. Ц. 18 руб.
2. Проф. С. И. Каплун, Общая гигиена труда. Ц. 26 руб.
3. Проф. Г. П. Руднев, Клиника чумы. Ц. 25 руб.
4. Под ред. А. Р. Конова, Труды Ленинградского института эпидемиологии и бактериологии им. Пастера, т. VII. Ц. 28 руб.
5. Труды XII Всесоюзного съезда терапевтов. Ц. 40 руб.
6. Под ред. проф. А. А. Вишневого, Местное обезболивание в хирургии и лечение воспалительных процессов и ран. Ц. 10 руб.
7. Проф. Г. Я. Эпштейн, Лечение ложных суставов и замедленной консолидации. Ц. 18 р. 75 к.
8. Под ред. проф. М. П. Кончаловского, Вопросы ревматизма, вып. XI. Ц. 15 руб.
9. Под ред. проф. М. П. Кончаловского, Вопросы ревматизма, вып. XII. Ц. 13 руб.
10. Под ред. проф. И. А. Валединского, Практическое руководство по организации и лечебному применению искусственных сероводородных ванн. Ц. 6 р. 50 к.
11. И. Ф. Толкачевская, Химический состав крови, секретов, экскретов и жидкостей нормального человеческого организма. Ц. 10 р. 50 к.
12. В. В. Соловьев, Дератизация на судах. Ц. 4 р. 75 к.
13. Под ред. С. О. Дулицкого, Острые желудочно-кишечные заболевания в детском возрасте. Ц. 7 р. 90 к.
14. С. А. Гиль и С. Я. Шаферштейн, Питательные смеси для детей грудного возраста. Ц. 4 р. 50 к.
15. Е. Н. Павловский, М. Б. Кроль и А. А. Смородинцев, Краткие сведения о клещевом (весенне-летнем) энцефалите. Ц. 4 руб.
16. И. Г. Лукомский, Фтор в медицине. Ц. 6 руб.
17. В. Г. Вайнштейн и В. И. Розов, Лечение повреждений в хирургической амбулатории. Ц. 18 р. 90 к.
18. Проф. А. А. Лимберг, Шинирование при переломе челюстей. Ц. 4 руб.
19. Проф. Л. Я. Пинес, Краткий курс лекций по вегетативным центрам. Ц. 10 руб.

II. Ведомственные издания

Наркомздрав СССР, Противозидемическое Управление.
Организационно-методические материалы, вып. 2.
Методика составления конъюнктурных обзоров. Ц. 1 р. 50 коп.
Наркомздрав СССР, ГУМУЗ. Памятка-дневник летней производственной практики студента лечебно-профилактического факультета. Ц. 60 коп.
То же, санитарно-гигиенического факультета. Ц. 60 коп.
То же, педиатрического факультета. Ц. 60 коп.
Инвентарная тетрадь библиотеки врачебного участка.