

THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY OF USSR

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА



Том XXXIII, № 4

ИЮЛЬ—АВГУСТ



1947

ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ НАУК СССР

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

ВСЕСОЮЗНОЕ ОБЩЕСТВО ФИЗИОЛОГОВ, БИОХИМИКОВ И ФАРМАКОЛОГОВ

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР им. И. М. СЕЧЕНОВА

Основан И. П. ПАВЛОВЫМ в 1917 г.

Редактор академик Л. А. ОРБЕЛИ

Редакционная коллегия:

К. М. Быков, Г. В. Гершуни, С. М. Дионесов, К. Х. Кекчеев,
Х. С. Коштоянц, Н. И. Михельсон, Л. А. Орбели, И. П. Разенков,
А. В. Тонких, В. А. Энгельгардт

инв. 13

ИЗУЧЕНИЕ СУБСЕНСОРНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ОРГАНОВ ЧУВСТВ

Г. В. Гершуни

Физиологический институт им. акад. И. П. Павлова Академии Наук СССР

Хотя ощущение, возникающее при действии внешних раздражений на органы чувств, представляет собою психическое явление, для всякого естественно-научно-мыслящего человека ясно, что оно определяется течением материальных процессов, протекающих в центральной нервной системе. Русская физиология в лице Сеченова и Павлова с достаточной степенью ясности поддерживала этот основной тезис материализма.

В основе ощущений, точно так же как и в основе других сложных форм функциональных проявлений организма, должна лежать очень высокая степень организации деятельности центральной нервной системы. Распространения нервных импульсов с периферии при действии внешнего раздражения и достижения ими высших отделов центральной нервной системы еще недостаточно для возникновения ощущений; нужна определенная степень организации деятельности этих отделов мозга, для того чтобы физиологический процесс приобрел черты необходимые для рождения сенсорной реакции.

Естественно, что физиологические механизмы, непосредственно ведущие к возникновению ощущений, наслаиваются на более элементарные механизмы нервных интеграций. Точно так же как осуществление условно-рефлекторной деятельности невозможно без наличия сложных безусловных реакций, возникновение ощущений невозможно без существования определенных, более элементарных реакций высших отделов центральной нервной системы, течение которых само по себе не сопровождается возникновением ощущений. Действительно, ощущение возникает через многие десятки миллисекунд (от 20—30 до 200) после начала действия раздражителя. (Данные о времени развития ощущений см. Vogelsang, 1928; специально для слуховых ощущений — Monjé, 1926; для зрительных — Лебединский, 1935). Между тем известно на основании опытов на животных (включая обезьян), что нервные импульсы приходят к проекционным областям коры не более чем через 5—15 мсек (обзор этих данных для слуховых отделов коры — Гершуни, 1940; для зрительных — Bartley, 1941; Marshall, Talbot и Ades, 1943; для корковой проекции кожных рецепторов — Marshall, Woolsey и Bard, 1941; о происхождении так называемой первичной корковой волны (первичного ответа проекционных зон, см. Adrian, 1941). Что происходит в течение тех десятков миллисекунд, которые протекают от времени прихода импульсов к коре до момента возникновения ощущения? Очевидно, в это время имеют место многообразные процессы в коре и подкорке, на которых базируются механизмы ощущений, но которые сами по себе еще протекают вне сферы сознания.

В физиологии органов чувств имеется не мало данных, которые свидетельствуют, что неосязаемые раздражения могут оказывать определенные влияния на протекание процессов, ведущих к развитию ощущения (для зрения напр. — Granit и Davis, 1931; Piéron, 1935; Макаров, 1940, 1946; Б. М. Теплов, 1941; Бронштейн, Зимкин и Лебединский, 1944; Самсонова, 1946; для слуха — Urbantshitsch, 1881; Hughes, 1938; Клаас и Чистович, 1947; для тактильной чувствительности — Piéron и Segal, 1939; Алексеев и Сахарова, 1946). В основе этих явлений несомненно должны лежать многообразные процессы (в частности процесс суммации), разыгрывающиеся в различных отделах центральной нервной системы.

Совершенно ясно, однако, что для полноценного изучения этих процессов нельзя ограничиться использованием лишь тех методов, которые применяются обычно в физиологии органов чувств, методов, в которых конечным показателем течения физиологических реакций является ощущение. Для изучения этих процессов должны быть использованы также методы, регистрирующие объективные проявления деятельности высших отделов центральной нервной системы. Только изучение взаимной связи этих объективных реакций с ощущениями сможет послужить основой для исследования разбираемого нами вопроса, в котором находит свое частное выражение общий тезис, выдвинутый Леоном Абгаровичем Орбели (1935, 1945) об одновременном изучении субъективных и объективных явлений, как основного пути изучения высшей нервной деятельности человека.

Как приступить к экспериментальному решению этой очень трудной задачи?

Если бы мы имели возможность наблюдать за деятельностью сотен и тысяч элементов высших отделов центральной нервной системы человека, если бы на экране осциллографической трубки появлялись тысячи светящихся точек, свидетельствующих об активности различных нервных элементов, если бы эти точки складывались в различные узоры, мы могли бы на этой звездной карте активности мозга найти те специфические черты нервных узоров, которые влекут за собою возникновение ощущения. Мы могли бы подсчитать и число и взаимную конфигурацию активности различных элементов необходимых для возникновения различного рода ощущений.

К сожалению, в настоящее время мы очень далеки от возможности проведения подобного воображаемого эксперимента, который мы должны оставить нашим потомкам. Но из этого еще не следует, что, обладая значительно более ограниченными экспериментальными возможностями, мы вообще должны отказаться от исследования описываемых явлений. Какие же реакции высших отделов центральной нервной системы мы можем использовать сегодня для того, чтобы сопоставить их с ощущением?

Обдумывая этот вопрос, мы остановились на нескольких типах реакций у человека.

Первый тип реакции — это электрический ответ коры мозга. Хотя изменения электрической деятельности коры в ответ на внешнее раздражение очень далеки от той феерической картины, которую я рисовал только-что, все же — это интересная реакция. Она выражается в изменении, чаще в уменьшении амплитуды спонтанных электрических ритмов коры (обзор — Дунаевский, 1938; Ливанов, 1938; Jasper H., 1941; Беритов, 1943). Она наблюдается при отведении от обширных областей мозга, представляя собою, таким образом, генерализованную реакцию, охватывающую обширные массы коры. Она возникает через 30—300 мсек после начала действия раздражения, т. е. через промежуток времени близкие ко времени возникновения ощущений (Davis P. A., 1939;

Davis H. и др., 1939; Шпильберг, 1940, 1944; Гершуни, Клаас и др., 1945).

Второй тип реакции—это вегетативные рефлексy. Мы применяли в начальной стадии нашей работы так называемый улитко-зрачковый рефлекс—реакция, которая может быть использована главным образом при изучении действия звуковых раздражений (Гершуни и др., 1945; Образцова, 1947). В последующей стадии изучения мы воспользовались кожно-гальваническим рефлексом, обладающим значительными преимуществами методического порядка по сравнению со зрачковой реакцией.

Третий тип реакции—это условно-рефлекторные ответы на внешние раздражения. Как хорошо известно, условно-рефлекторная деятельность является одним из основных проявлений физиологической активности коры мозга (Павлов, 1927).

Таким образом, все эти реакции отражают определенные виды интегративной деятельности высших отделов центральной нервной системы.

Как связаны эти виды деятельности с сенсорными реакциями? Протекают ли они независимо друг от друга и отражают таким образом разные механизмы ответных реакций центральной нервной системы? Может ли при действии внешних раздражений возникнуть изменение электрической деятельности коры или вегетативный рефлекс без того, чтобы возникло ощущение? Может ли быть обнаружен условно-рефлекторный ответ на раздражение, не вызывающее ощущения и лежащее вне пределов сознания?

Для экспериментального исследования этих вопросов необходима какая-то количественная оценка, какая-то мера, которая позволила бы сопоставить ощущение с указанными выше объективными реакциями. Такой мерой не может быть величина объективных реакций и интенсивность ощущений; такой общей мерой *a priori* могли бы быть: время развития этих реакций и пороги возникновения этих реакций и ощущений.

В нашей работе мы остановились на методе измерения порогов (Гершуни, 1945; Гершуни, Алексеенко и др., 1945). Определяя пороги, т. е. те минимальные интенсивности внешнего раздражения, при которых возникают ощущения и каждая из указанных выше объективных реакций, мы пытались выяснить, в какой мере все эти проявления деятельности центральной нервной системы связаны друг с другом и могут ли быть найдены такие состояния, при которых наблюдается течение указанных объективных реакций без развития ощущений. При проведении подобного исследования мы вынуждены были столкнуться со значительными затруднениями при определении порогов объективных реакций. Всякое определение порогов возможно при условии определенной стабильности реакции, обеспечивающей закономерно ее возникновение в зависимости от интенсивности подаваемых стимулов. Чрезвычайная вариабельность объективных реакций, в частности вегетативных рефлексов, и зависимость их у человека от целого ряда психологических факторов (см. Мясищев, 1939) весьма затрудняют определение порогов этих реакций. Однако при соблюдении ряда экспериментальных условий такое определение является вполне осуществимым и полученные данные достаточно достоверными. Эти экспериментальные условия наиболее подробно исследовались при изучении кожно-гальванического рефлекса (Арапова и Чистович, Гершуни и Короткин).

Каково же взаимоотношение порогов ощущений и порогов изучаемых нами объективных реакций?

Как уже указывалось выше, в более ранней стадии нашей работы мы исследовали взаимоотношение между порогом слухового ощущения и порогом рефлекторного расширения зрачка, возникающего при дей-

ствии звуковых раздражений (улитко-зрачковый рефлекс) (Гершуни, Алексеенко и др., 1945; Образцова, 1947). Как хорошо известно, расширение зрачка при действии внешних (не световых) раздражений отнюдь не является специфическим для звука, а может быть обнаружено при достаточно сильных воздействиях на многочисленные рецепторные поверхности тела. Расширение зрачка представляет собой одно из проявлений общей вегетативной реакции, связанной с болью и близкими к ней эмоциональными состояниями.

Исследования последних лет показывают, что многие вегетативные рефлексы, в том числе и зрачковый рефлекс, осуществляются при постоянном участии более высоких уровней центральной нервной системы (субталамическая область, премоторные отделы коры), чем уровень их эфферентных ядер (в отношении путей зрачкового рефлекса — Harris, Nides и Magoun, 1944; там же литература; об эволюции зрачкового рефлекса — Зимкина и Лебединский, 1946).

Изучение показало, что при соблюдении ряда экспериментальных условий, и, в первую очередь, нахождения оптимальной длительности каждого раздражения и интервалов между отдельными стимулами (Образцова, 1947), возможно получить закономерные улитко-зрачковые рефлексы при достижении интенсивности звукового раздражения до 25—30 дБ над нормальным порогом слышимости. Эти данные свидетельствовали, таким образом, о значительно более высоких, по сравнению с порогом слухового ощущения, порогах улитко-зрачкового рефлекса.

Дальнейшей стадией нашей работы явилось изучение другой вегетативной реакции — так называемого кожно-гальванического рефлекса (кгр). Этот вегетативный рефлекс выражается в возникновении разности потенциалов между двумя участками кожи при действии внешних раздражений. Его старое название — психогальванический рефлекс — отражает чрезвычайную его зависимость от состояния психики (обзор вопроса — Мясищев, 1929, 1939; Solomon, 1935; Darrow, 1943). Экспериментальные данные показывают, что осуществление рефлекса связано с целостью не только высших вегетативных центров, но и премоторных областей коры (Schwartz, 1937). Это — генерализованный высший вегетативный рефлекс.

Эта реакция исследовалась при звуковом раздражении слухового прибора и электрическом раздражении кожи. Изучение, основанное на исследовании значительного числа испытуемых, показало, что порог кгр претерпевает весьма существенные изменения, зависящие как от обстановки, в которой производятся испытания, так и от количества экспериментальных сеансов в данной обстановке. У громадного большинства испытуемых, попадающих в заглушенную камеру лаборатории впервые, наблюдается чрезвычайно точное совпадение порогов кгр с порогом ощущения. В этих условиях некоторое небольшое в процентном отношении число близких к порогу ощущения подпороговых раздражений вызывает кгр. По мере увеличения числа опытных сеансов происходит повышение порогов кгр относительно порога ощущения. Особенно быстро этот процесс развивается в отношении звуковых раздражений, пороговая интенсивность для кгр возрастает на 30—40—50 дБ. В отношении сроков этого возрастания порогов наблюдаются очень большие индивидуальные различия.

Естественно видеть в этом повышении порогов кгр известную аналогию с угасанием ориентировочной реакции. То, что в условиях наших экспериментов речь идет не об истощении, а об угасании реакции, доказывается резким понижением порогов при введении дополнительных раздражений, вызывающих изменение экспериментальной обстановки (Арапова и Чистович). Словесная инструкция в подобных опытах

на человеке является весьма мощным фактором, изменяющим всю ситуацию. Учетывание этого фактора является необходимым условием правильно поставленного эксперимента.

Таким образом, при относительной стабильности порогов ощущений пороги кгр могут претерпевать, в зависимости от условий раздражения, значительные изменения (от величин, совпадающих с порогом ощущения, до величин, превышающих его многократно).

Реакции на неоощуемые раздражения могут возникать лишь изредка; их систематическое изучение, как будет видно из дальнейшего изложения, оказалось возможным или в условиях патологии, или при изучении условно-рефлекторных реакций, при которых может быть экспериментально выключен процесс угасания.

Весьма сложным оказался вопрос определения порогов электрического ответа коры в виду чрезвычайной variability этой реакции. Систематическое изучение этого вопроса продолжается в настоящее время. Однако является несомненным, что реакция возникает на раздражения, превышающие порог ощущения.

Если, однако, обратиться к патологии, можно сейчас же обнаружить совершенно другую картину явлений. В клинике известны нарушения чувствительности, объединяемые малоудачным термином „функциональные“, которые характеризуются повышением порога ощущения, без отчетливых морфологических поражений каких-либо отделов нервной системы. Мы исследовали больных с нарушениями чувствительности, наблюдаемыми после закрытых травм черепа, главным образом военного происхождения.

Что показывает изучение порогов ощущения и порогов описанных выше объективных реакций в этих случаях? В работе, опубликованной в 1945 г., Гершуни, Алексеенко и др. описали наличие изменений электрической деятельности коры, возникающих при нанесении звуковых, тактильных и запаховых раздражений, лежащих ниже порога ощущений. Таким образом могло быть обнаружено изменение деятельности коры мозга, несомненно связанное с воздействиями неоощуемых внешних раздражений. Объективная корковая реакция протекала в известном пределе раздражения, вне сферы ощущений. Подобные типы реакций были названы „субсенсорными реакциями“ (Гершуни, 1945).

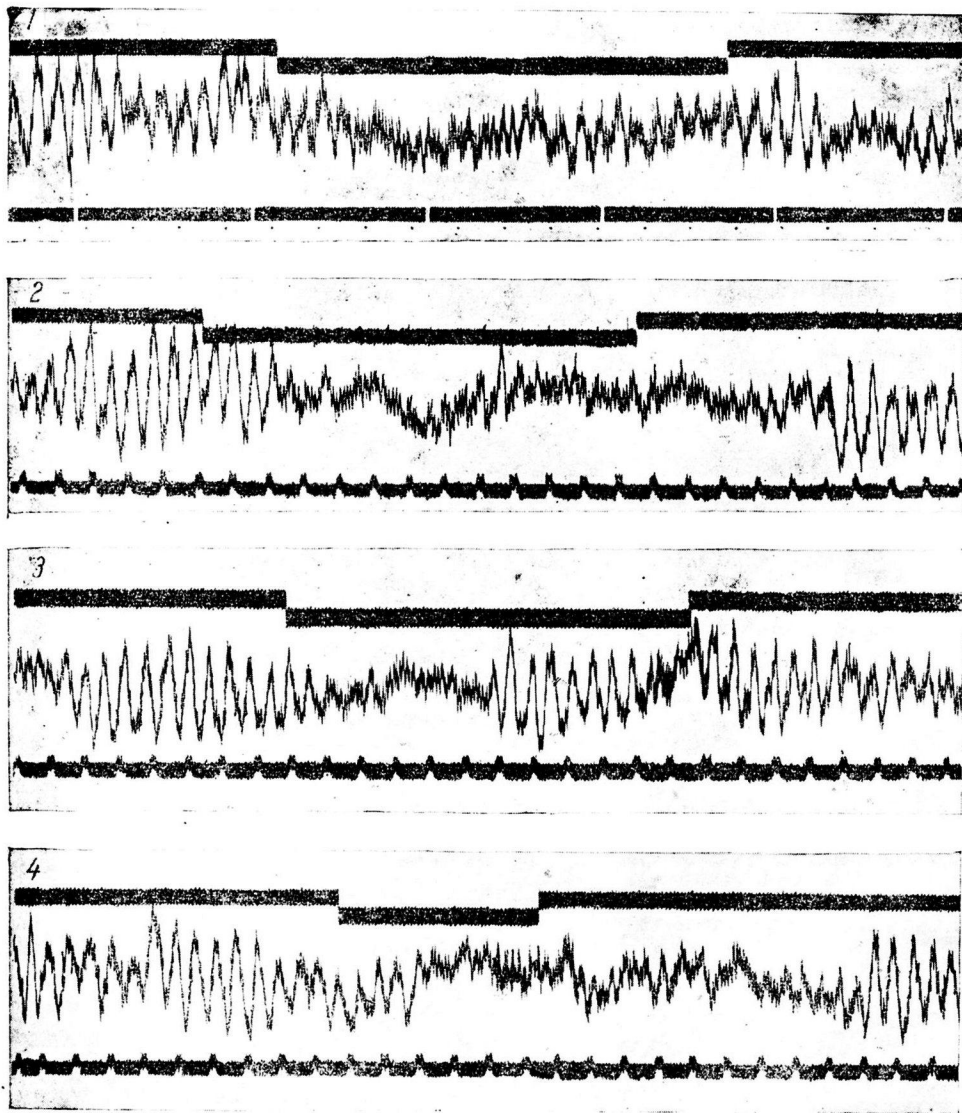
Следует отметить, что амплитуда изменений электрических ритмов коры в целом ряде случаев действия субсенсорных раздражений оказывалась больше, чем в норме (Гершуни, Алексеенко и др., 1945).

В последнее время наличие субсенсорных электрических ответов коры мозга на звуковые и тактильные раздражения, в условиях более совершенной методики, было вновь подтверждено в опытах Гершуни и Безладновой. На рис. 1 приведены осциллограммы, демонстрирующие резкое уменьшение амплитуды альфа-ритма в ответ на звуковые и тактильные раздражения, лежащие ниже порога ощущения.

Приведенные факты свидетельствуют, таким образом, что электрическая реакция коры, которую мы имели возможность исследовать у человека, отражает не тот уровень корковых интеграционных процессов, который необходим для возникновения ощущения. Эта реакция отражает, очевидно, течение более элементарных корковых и, вероятно, подкорковых процессов, могущих протекать вне сферы сознания.

Следует отметить, что после того как нами были описаны субсенсорные электрические ответы коры мозга, я узнал о существовании исследования Titica (1938), в котором были описаны изменения электрической деятельности мозга в двух случаях истерической анестезии при действии неоощуемых раздражений.

Субсенсорные улитко-зрачковые рефлексы у исследованной нами группы больных были выражены чрезвычайно отчетливо при понижении слуховой чувствительности. Если при нормальном слухе характерным



(Рис. 1. Запись электрических потенциалов мозга (электроэнцефалограмма у больной М.). Левостороннее понижение тактильной, болевой и слуховой чувствительности после сотрясения мозга. Отсутствует выраженная симптоматика локального органического поражения. Исследование кожно-гальванического рефлекса у этой больной см. рис. 3 и 5). Отведение от затылочной области. Наверху отметка раздражения, внизу — время (1 и $\frac{1}{5}$ сек.). 1 — тактильное раздражение тыльной поверхности предплечья слева (раздражитель ниже порога ощущения); заметное угнетение альфа-ритма; 2 — тактильное раздражение того же участка справа; раздражитель выше порога ощущения; угнетение альфа-ритма (заметное последствие); 3 — звуковое раздражение (100 пер./сек.) слева; раздражитель на 20 дБ ниже порога ощущения; отчетливое угнетение альфа-ритма; 4 — звуковое раздражение справа той же интенсивности, что слева; раздражитель на 5 дБ выше порога ощущения; угнетение альфа-ритма (заметно последствие).

является возникновение улитко-зрачкового рефлекса при интенсивностях звукового раздражения, превышающих на 25—30 дб порог слухового ощущения, то в условиях пониженной слуховой чувствительности рефлекс может быть обнаружен при интенсивностях раздражения от 20 до 60 дб ниже порога ощущения, в зависимости от стадии и индивидуальных особенностей течения патологического процесса. На рис. 2 представлено схематическое изображение площади субсенсорных улитко-зрачковых реакций (субсенсорной активности), наблюдаемой в разных стадиях восстановления патологического процесса. На рисунке также отмечено

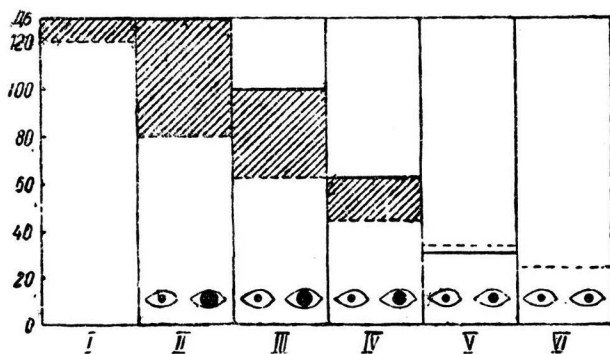


Рис. 2. Взаимоотношение порогов улитко-зрачкового рефлекса и порогов слухового ощущения в разных стадиях течения патологического процесса у больных с нарушениями слуха после воздушной контузии (Гершуни, Алексеев и др., 1945). Цифры слева обозначают интенсивность звукового раздражения в дБ относительно нормального слухового порога (0); 130 дБ — полная глухота; сплошная жирная линия — порог слухового ощущения; пунктирная — порог улитко-зрачкового рефлекса; заштрихованная поверхность — реакции на неощущаемые раздражения (диапазон субсенсорной активности); римскими цифрами обозначены различные стадии течения болезненного процесса; I — тотчас после травмы — полная глухота, улитко-зрачковый рефлекс очень слабо выражен; II — V — различные стадии восстановления; VI — норма. Схематическое изображение степени расширения зрачка при действии звука в разных стадиях заболевания и в норме; от II до VI — постепенное уменьшение величины улитко-зрачкового рефлекса (схема зрачка: слева — при отсутствии раздражения, справа — при действии звука).

существенное и постоянно наблюдавшееся явление: значительно бóльшая степень расширения зрачка в тех случаях, когда рефлекс протекал субсенсорно.

Арапова, Гершуни и Орлова исследовали кгр при нарушениях кожной и слуховой чувствительности, наблюдаемых как более отдаленные последствия закрытых травм черепа, а также в некоторых случаях психогенного (истерического) происхождения. В этих случаях понижения чувствительности кожно-гальванические субсенсорные реакции как на звуковые раздражения, так и на электрическое раздражение кожи, выражены необыкновенно отчетливо. Рефлекс возникает при интенсивностях раздражения, лежащих значительно ниже порога ощущения.

На рис. 3 представлены типичные данные исследования порогов слуховой и кожной чувствительности и порогов кгр у некоторых из исследованных нами больных.

Как видно из представленных данных, характерным является возникновение на стороне понижения чувствительности (у больных были выражены явления гемипарестезии) кгр при интенсивностях раздражения, лежащих значительно ниже порога как слухового, так и тактильного ощущений. Зона субсенсорной активности охватывает значительный диапазон раздражений.

На стороне с нормальной или мало измененной чувствительностью (помимо определения порогов кожной чувствительности при электрическом раздражении, производилось определение порогов болевой и так-

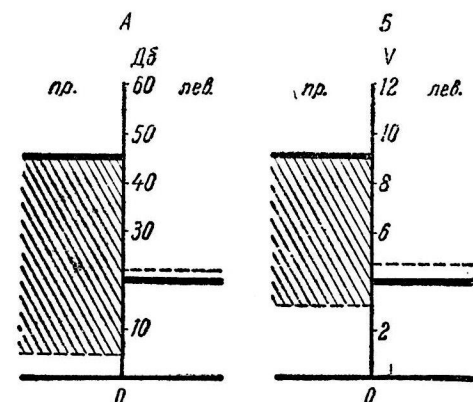


Рис. 3. Взаимосоотношение порогов кожно-гальванического рефлекса (кгр) и порогов ощущения у больной М. (рис. 1) при звуковом раздражении уха и электрическом раздражении кожи. А — цифры обозначают интенсивность звукового раздражения в дБ относительно нормального порога слышимости (0); сплошная жирная линия — порог слухового ощущения; пунктирная — порог кгр, возникающего при звуковом раздражении. Б — сплошная жирная линия — порог ощущения при электрическом раздражении кожи; пунктир — порог кгр при том же раздражении; цифры: интенсивность раздражения в вольтах; заштрихованные площади — реакции на неощущаемые раздражения (диапазон субсенсорной активности), слева (на пораженной стороне); справа (нормальная сторона) субсенсорные реакции отсутствуют.

Появление ощущения сопровождается возникновением еще одной характерной черты — явлениями повышения чувствительности. На рис. 5 отчетливо видно, как после первого ощущаемого раздражения начинает понижаться порог ощущения при нанесении последующих раздражений. Это ведет к тому, что область субсенсорных реакций (диапазон субсенсорной активности) сокращается; если до момента возникновения первого ощущения этот диапазон простирался от 10 до 17 вольт, то после возникновения ощущений и наблюдаемого понижения порогов диапазон сокращается до 11—15 вольт. На рис. 5 также отчетливо видно, что одновременно с возникновением ощущений уменьшается амплитуда кгр.

Эти факты позволяют думать, что процесс, ведущий к возникновению ощущения, подавляет в определенных условиях течение вегетативной реакции.

Другими словами, тогда, когда кгр протекает субсенсорно, его амплитуда оказывается большей, чем при той же силе внешнего раздражения, вызывающего одновременно возникновение ощущения. То, что субсенсорное раздражение вызывает, при прочих равных условиях, более мощную вегетативную реакцию, чем раздражения, вызывающие ощущения, может быть продемонстрировано случаями измерений величин кгр, проведенных при силах раздражения, лежащих около порога ощущений. На рис. 4 отчетливо видно, что при достижении раздражающим током порога ощущения происходит падение величины кгр.

Таким образом, основные факты, полученные при исследовании кгр, принципиально совершенно совпадают с данными изучения другой вегетативной реакции — улитко-зрачкового рефлекса.

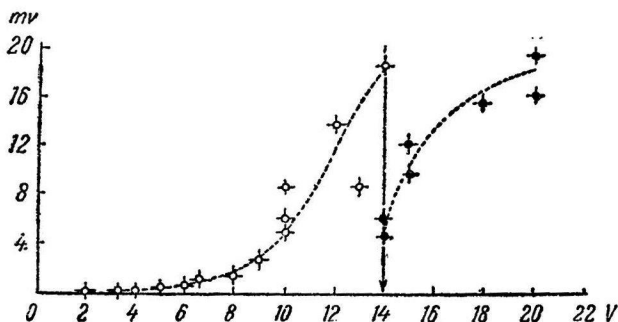
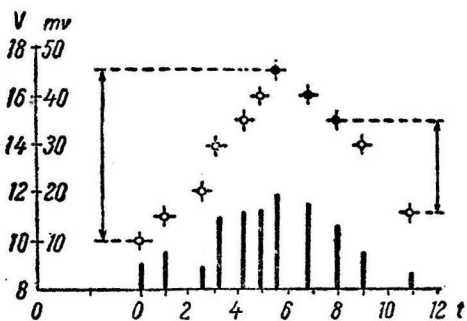


Рис. 4. Зависимость величины кожно-гальванического рефлекса (кгр) от интенсивности неощущаемых и ощущаемых раздражений кожи у больной Ф. (гемигипостезия после закрытой травмы головного мозга без выраженных локальных симптомов). По оси ординат — величина кгр в милливольтках; по оси абсцисс — интенсивность электрического раздражения кожи в вольтах; белые кружки — кгр на неощущаемые раздражения; черные кружки — на ощущаемые раздражения; стрелка при 14 V обозначает порог ощущения, диапазон субсенсорной активности — от 5 до 14 V. Обратите внимание на падение величины кгр при действии пороговых ощущаемых раздражений.

Исследование больных с нарушениями чувствительности, связанными с поражениями, лежащими на другом уровне центральной нервной системы (сирингомиелия, кровоизлияние в области Баролиева моста, нарушения целостности нервных стволов), показало, что пороги кгр в этих случаях всегда лежат выше, чем пороги ощущений.

Рис. 5. Изменения в течение опыта порогов ощущения при электрическом раздражении кожи, а также порогов и величины кгр у больной М. (рис. 1 и 3). По оси абсцисс — время нанесения отдельных раздражений; по оси ординат — интенсивность раздражения кожи в вольтах и величина кгр в милливольтках; белые кружки — кгр при действии неощущаемых раздражений; черные кружки — кгр при ощущаемых раздражениях; вертикальные линии — величина кгр, соответствующая данной силе раздражения; стрелками обозначен диапазон субсенсорной активности: 1) до нанесения первого ощущаемого раздражения; 2) после нанесения третьего ощущаемого раздражения.



Таким образом, наличие субсенсорных кгр, дающее возможность количественного определения зоны действия неощущаемых раздражений, может быть использовано для оценки происхождения наблюдаемых нарушений чувствительности. С этой точки зрения применение описанного метода сопоставления порогов объективной реакции (кгр) и порогов ощущения, несомненно, должно оказаться полезным для клиники расстройств чувствительности.

Следует указать, что в литературе приводятся факты, свидетельствующие о наличии вегетативных реакций, в частности кожно-гальванического рефлекса при раздражении кожной поверхности при истерической анестезии (Мясищев, 1929; Levine, 1930; Gregor, 1927; Sullivan, 1944). Отмечается также (Gregor, 1927), что кгр значительно менее выражен при органических поражениях нервной системы. Какие-либо указания на взаимоотношения порогов ощущения и порогов кгр отсутствуют.

Обратимся теперь к третьему типу исследованных нами реакций — к условно-рефлекторным ответам. Может ли стать субсенсорный раздражитель сигналом условной реакции?

В условиях патологического понижения чувствительности нам не удавалось наблюдать образования условных связей на те раздражения, которые лежали ниже порога ощущения и могли вызвать возникновение субсенсорных вегетативных рефлексов. Лишь тогда, когда раздражитель достигал порога ощущения, он мог служить условным сигналом.

Эти факты были получены при изучении произвольной двигательной условно-рефлекторной реакции (условными сигналами служили звуковые раздражения, лежащие: на 5—10 дб ниже порога, на пороге и на 5—15 дб выше порога слухового ощущения у больных с понижением слуха посткоммоционного происхождения) (Гершуни, Алексеенко и др., 1945).

В дальнейшей нашей работе для систематического изучения вопроса о взаимоотношении порогов ощущения и порогов условно-рефлекторной реакции мы приступили к опытам в условиях нормальной деятельности органов чувств. Реакцией, которая была использована для изучения условных связей, служил кожно-гальванический рефлекс (Гершуни, 1946; Гершуни и Короткин, 1947; Короткин, 1947).

Методика опытов в основном состояла в следующем: очень слабые звуковые раздражения, лежащие всего лишь на несколько децибел выше порога слышимости, сочетались с сильным электрическим раздражением кожи, вызывающим кгр. После небольшого числа сочетаний звук, бывший ранее инактивным, начинал вызывать условный кгр. После этого интенсивность звуковых сигналов ослаблялась и доводилась до величин, находящихся на пороге, а затем ниже порога ощущения. В обычных условиях опыта порог условного рефлекса совпадал с порогом ощущения. Таким образом могли быть определены слуховые пороги по объективной реакции (условному рефлексу) и субъективной реакции (ощущению).

На рис. 6 приведены типичные данные измерения порогов слуховых ощущений и порогов условно-рефлекторных реакций на звуковые раздражения у одного из испытуемых (к настоящему моменту исследовано 15 человек). Как видно из рисунка, пороги ощущения и пороги условных сигналов очень точно совпадают друг с другом. Это совпадение порогов ощущений и порогов условных ответов получено в результате очень большого числа измерений и является выражением, статистически наиболее часто встречающихся условий эксперимента.

Однако, в определенных условиях могли быть обнаружены условно-рефлекторные ответы на раздражения, лежащие ниже порога ощущения. Одним из условий, способствующих проявлению субсенсорных условных реакций, является повышение порогов ощущения. Поэтому эти явления могут быть обнаружены в периоды, предшествующие легкой дремоте, при введении снотворных (люминала) (рис. 7), а также и при действии фармакологических агентов, вызывающих повышение порога ощущения, без каких-либо признаков дремотного состояния (напр., фенамин у некоторых испытуемых). Появление субсенсорных условных ответов является легко переходящим феноменом, который может, например, исчезнуть при нанесении дополнительного, более сильного раздражения. В ряде случаев

субсенсорные ответы возникают у некоторых испытуемых систематически в течение определенных промежутков времени, а затем исчезают.

Есть, однако, еще один путь создания благоприятных условий для обнаружения субсенсорных условных реакций, имеющий наибольшее принципиальное значение, ибо он не требует никаких дополнительных фармакологических воздействий и является типичным для нормальной деятельности центральной нервной системы. Такими являются условия одновременного воздействия раздражения на различные органы чувств. На рис. 8, основанном на опытах Короткина (1947), представлены данные, демонстрирующие появление субсенсорных условных реакций на звуковые раздражения при действии дополнительных раздражений на другую афферентную систему (зрительную); в этих условиях происходит повышение порогов слуховых ощущений, при относительном постоянстве порогов условных ответов, что и определяет появление субсенсорных реакций. Подобного же рода факты в самое последнее время были получены Чистович (неопубликованные данные). Опыт, представленный на рис. 8, интересен еще с одной точки зрения. Одновременно с повышением слуховых порогов, при действии дополнительного светового раздражения, условные рефлексы на ощущаемые звуковые раздражения резко уменьшаются или исчезают; на этом фоне, однако, легко проявляются реакции на неощущаемые (субсенсорные) раздражения. Этот очень важный факт, заставляющий думать о различиях в характере протекания условных реакций на сенсорные и субсенсорные раздражения, в настоящее время подвергается тщательной экспериментальной проверке.

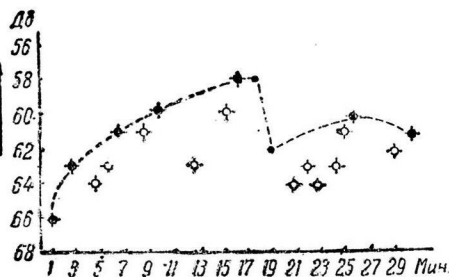


Рис. 7. Испытуемый И. Опыт с применением люминала в дозировке 0,1 г (дача за 1 ч. 45 мин. до опыта). Черная точка обозначает порог ощущения. Остальные обозначения те же, что на рис. 6.

световых сигналов в перемежающемся ритме от 10 до 15 в минуту сама по себе оказывалась недостаточной для сдвига слуховых порогов и появления субсенсорных реакций; лишь тогда, когда одновременно

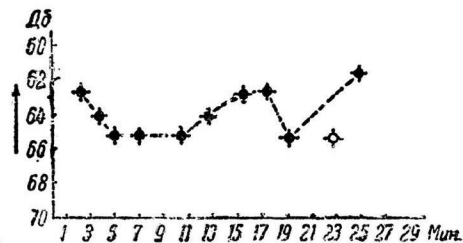


Рис. 6. Взаимоотношение порогов слухового ощущения и порогов условного кожного-гальванического рефлекса на звуковые раздражения у испытуемого И. По оси абсцисс — время в минутах; по оси ординат — интенсивность звукового раздражения (3000 пер./сек.) в дБ при условно принятом нулевом уровне (0,05 V на зажимах электро-динамического телефона); направление стрелки показывает возрастание интенсивности звука; черный кружок с крестом обозначает наличие условного рефлекса на ощущаемые раздражения; белый кружок с крестом — наличие условного рефлекса на субсенсорные раздражения; пунктиром связаны точки, обозначающие порог ощущения. Обратите внимание на совпадение порога ощущения с порогом условной реакции; лишь на одно раздражение, лежащее ниже порога ощущения, возникает субсенсорный условный рефлекс.

С точки зрения оценки психологического состояния, в котором находится в условиях подобного опыта испытуемый, речь идет о попытке фиксации внимания на зрительных раздражениях при определении порогов ощущений и условно-рефлекторных реакций на звуковые раздражения. Это заключение вытекает из самих условий эксперимента; дача

испытуемый производил счет числа вспышек и оценку длительности каждой из них, наблюдалось это явление, демонстрируемое на рис. 8.

Таким образом, можно думать, что изменение состояния внимания должно характеризоваться не только изменением порогов ощущений, как это известно из целого ряда исследований (напр. Allers и Schömer, 1935; Семеновская, 1946), но также появлением субсенсорных реакций с тех афферентных систем, чувствительность которых понижается при перенесении внимания на раздражения, падающие на другой орган чувств.

Таким образом могут быть найдены состояния центральной нервной системы, при которых физиологические механизмы, ведущие к образованию условных связей и к возникновению ощущений, оказываются в каком-то диапазоне внешних раздражений расчлененными друг от друга. Уже теперь очевидно, что эти состояния могут наблюдаться в условиях нормальной деятельности центральной нервной системы человека.

Тот материал, которым мы располагаем в настоящее время, позволяет предполагать, что условия, при которых происходит одновременное

раздражение различных афферентных систем, являются наиболее благоприятными для обнаружения субсенсорных условно-рефлекторных реакций. А ведь подобные условия множественного раздражения и постоянного взаимодействия различных афферентных систем (Орбели, 1934) наиболее приближаются к естественным условиям деятельности центральной нервной системы человека. Те постоянные изменения уровня возбудимости, которые происходят в условиях взаимного влияния различных рецепторных систем, должны определять тот объем физиологических ответных реакций на внешние раздражения, которые в данный момент будут протекать в сфере

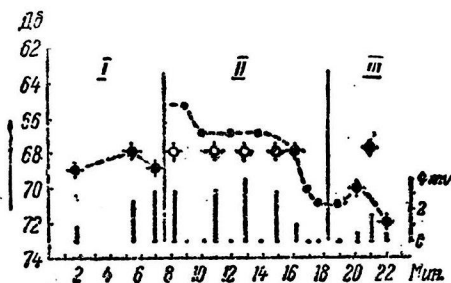


Рис. 8. Испытуемый Н. Опыт с применением дополнительных световых сигналов. I — до применения световых раздражений; II — во время применения световых раздражений; III — после применения световых раздражений. Вертикальные жирные линии внизу изображают величину кожно-гальванического рефлекса в милливольтках. В остальном обозначения те же, что на рис. 6 и 7.

сознания и вне его или, выражаясь более осторожно, вне сферы осознанных ощущений.

Сказанное заставляет думать о необходимости приближения экспериментальных методов к естественным условиям деятельности центральной нервной системы человека.

Следует подчеркнуть, что описанные выше условные реакции на неощущаемые (субсенсорные) раздражения могли быть обнаружены лишь при предварительной выработке этих рефлексов на раздражения, лежащие выше порога ощущения. Возможна ли в условиях нормальной высшей нервной деятельности также и выработка условных реакций на субсенсорные раздражения, должны показать будущие исследования. По аналогии с условно-рефлекторными реакциями, вырабатываемыми во время гипноза (Левин, 1933), можно думать о том, что пресмежные состояния между сном и бодрствованием окажутся благоприятными для подобного изучения.

Должно быть отмечено, что Baker (1938) описал возможность образования условного зрачкового рефлекса на неслышимые звуковые раздражения. Другие исследователи (Hilgard, Miller и Olson, 1941) не смогли подтвердить описанного им факта. Панов (1933) и Перель-

ман (1943) описывали образование условных реакций на неслышимые звуковые раздражения у больных с нарушениями слуха. Расхождение данных, полученных двумя последними авторами, с данными Гершуни, Алексеенко и др., изложенными выше, указывает на неясность вопроса и необходимость его дальнейшего изучения.

Описанные выше субсенсорные реакции наблюдались при раздражении рецепторных аппаратов слуховой, тактильной и обонятельной систем. Есть все основания полагать, что подобные же реакции смогут быть обнаружены при деятельности других экстероцептивных систем. Изучение с этой точки зрения деятельности различных органов чувств является насущной задачей дальнейших исследований.

Следует указать, что особый случай расхождения порогов ощущения и порогов вегетативного рефлекса (зрачкового) описали Бронштейн и Лебединский (1946) при электрическом раздражении глаза.

Весьма интересен, но еще не изучен вопрос о субсенсорных реакциях у человека, которые могут наблюдаться при раздражении интероцептивных аппаратов. Как хорошо известно, вопросы интерорецепции являются предметом многостороннего изучения К. М. Быкова и его школы (Быков, 1944; Айрапетянц, 1940; Черниговский, 1941). Как полагают Айрапетянц и Быков (1942), возникающие при раздражении интерорецепторов рефлекторные реакции, а также связанные с ними условные рефлексы протекают вне сферы сознания („под сознанием“, по терминологии авторов).

Говорить что-либо определенное о протекании субсенсорных интероцептивных реакций у человека, поскольку до настоящего времени не изучен вопрос о взаимоотношении порогов ощущений и порогов реакций, возникающих при интероцептивном раздражении, и таким образом отсутствуют основные количественные признаки, дающие возможность устанавливать наличие субсенсорной активности, несомненно еще преждевременно. Но при общем обсуждении вероятности подобных явлений естественно возникает вопрос о том, какие собственно объективные реакции нервной системы следует обозначить как субсенсорные. Этот вопрос особенно остро встает при рассмотрении деятельности именно интероцептивной системы потому, что при ее раздражении несомненно возникают местные вегетативные рефлексы, являющиеся выражением и сегментарных реакций спинного мозга, и бульбарных реакций, и, наконец, реакций, осуществляемых за счет деятельности узлов и сплетений, находящихся в стенках самого желудочно-кишечного тракта. Называть субсенсорными все эти рефлексы, конечно, было бы неправильным. В подобном случае всякий местный вегетативный рефлекс или даже аксон-рефлекс, ведущий к изменению, например, просвета сосудистой стенки, следовало бы обозначать как субсенсорную реакцию, что лишило бы вообще это понятие ясно очерченного смысла и противоречило бы самому его существу.

Как вытекает из всего изложенного выше экспериментального материала, под субсенсорными реакциями понимаются реакции, в которых принимают участие высшие отделы центральной нервной системы (кора — подкорка — таламус), деятельность которых тесно связана с механизмами возникновения ощущения. Генерализованные вегетативные рефлексы, возникающие в нормальных условиях при действии раздражений, лежащих выше порога ощущения, и лишь в условиях патологического понижения чувствительности протекающие субсенсорно, электрические ответы коры мозга, условно-рефлекторные реакции и подобные им типы реакций, несомненно связанные с деятельностью высших отделов центральной нервной системы и находящиеся в определенных закономерных отношениях с механизмами, определяющими

возникновение ощущений, могут быть использованы как индикаторы субсенсорной активности.

Поэтому естественно, что для суждения об interoцептивных субсенсорных реакциях должны быть избраны соответствующие рефлекторные реакции, отражающие деятельность высших отделов центральной нервной системы.

Недавно Макаров (1947) сообщил о данных, касающихся электрического раздражения слизистой желудка у человека. Макаров, сравнивая пороговые интенсивности электрического раздражения, вызывающие сокращения желудка, с одной стороны, и возникновение неприятных ощущений, с другой, назвал эту разность порогов „диапазоном предощущений“ по аналогии, очевидно, с „диапазоном субсенсорной активности“ (Гершуни, Алексеев и др., 1945); на основании изложенного никак нельзя считать правильным включение в понятие „предощущение“ таких не связанных друг с другом реакций, как моторная деятельность желудка и возникающее ощущение.

В самое последнее время Князева и Чистович в нашей лаборатории, при электрическом раздражении слизистой оболочки кишки у человека, не могли обнаружить кгр при раздражениях, лежащих ниже порога ощущений. Рефлексы возникали лишь при раздражениях, лежащих на пороге или выше порога ощущения. Как можно судить на основании этих данных, слизистая кишки реагирует на внешние раздражения по тому же типу, что и другие рецепторные поверхности, в частности поверхность кожи. Поэтому можно предполагать, что стойкие субсенсорные вегетативные реакции при раздражении interoцепторов, так же как при раздражении других рецепторных систем, должны наблюдаться в условиях патологии. Это соображение в настоящее время должно рассматриваться, конечно, как предварительное.¹

На основании существующего экспериментального материала можно в настоящее время допустить разделение субсенсорных реакций на два типа.

Первый тип субсенсорных реакций наблюдается при стойком понижении возбудимости чувствительных систем. К нему, в первую очередь, должны быть отнесены субсенсорные вегетативные рефлексы и субсенсорные электрические ответы коры, наблюдаемые в определенных случаях патологического нарушения чувствительности. Эти стойкие субсенсорные реакции несомненно должны являться выражением патологических отношений между порогами ощущений и порогами объективных реакций.

Если в условиях нормальной деятельности органов чувств эти объективные реакции, и в частности вегетативные рефлексы, отражают вегетативный компонент общей эмоциональной реакции на внешние раздражители, то в условиях патологического понижения чувствительности вегетативная реакция возникает при отсутствии как осознанных ощущений, так и соответствующей двигательной реакции организма. Это расчленение физиологического комплекса, характеризующего эмоцию, делает осуществление вегетативной реакции биологически бессмысленным, ибо при этом отсутствует и ощущение и движение. Очевидно, это расчленение подчеркивает одну из существенных сторон патологического процесса, наблюдаемого при посттравматических и истерических нарушениях чувствительности. К этому же типу субсенсорных реакций, связанных со стойким понижением возбудимости чувствительных систем, могли бы быть отнесены условные реакции на неоощуемые раздражения, описанные при патологических нарушениях слуховой чувствительности Пановым и Перельманом, а также при гипнотических состояниях —

¹ С неопубликованными еще данными, касающимися эффектов раздражения кишки у человека, сообщенными А. В. Лебединским и А. И. Бронштейном, я познакомился после написания настоящей статьи и потому не могу входить в их обсуждение.

Левиным. Несомненно стойкая и значительная диссоциация между условными и сенсорными реакциями должна быть проявлением патологии. Однако, как уже указывалось выше, несмотря на принципиальную возможность явления, подобные патологические состояния еще ждут своего изучения.

Ко второму типу субсенсорных реакций должны быть отнесены реакции, наблюдаемые в условиях нормальной деятельности центральной нервной системы человека. Характерным для них является их чрезвычайная лабильность, легкость достижения данной реакцией уровня сознания и обратного перехода в область субсенсорного течения процесса. В их основе должны лежать нестойкие изменения уровня возбудимости в различных нервных комплексах, изменения, которые являются выражением беспрестанно сменяющихся функциональных отношений, складывающихся в центральной нервной системе при множественном раздражении органов чувств. К этому типу должны быть отнесены, в первую очередь, описанные выше субсенсорные условные рефлексy, наблюдаемые в условиях одновременного раздражения слухового и зрительного приборов. К нему могут быть также отнесены те кгр, которые наблюдаются в некоторых случаях при действии неощущаемых раздражений, при нормальной деятельности органов чувств.

К этому же типу, с известной оговоркой, правда, могут быть причислены субсенсорные условные рефлексy, наблюдаемые при воздействии фармакологических веществ (например люминала), создающих благоприятный фон для наблюдения. Впрочем, эти рефлексy могут рассматриваться, так же как некоторый переход между первым и вторым типами субсенсорных реакций.

Естественно возникает вопрос, как представить себе физиологические механизмы, определяющие возникновение обоих типов субсенсорных реакций.

В отношении реакций первого типа можно думать, что их возникновение определяется, как уже говорилось, стойким понижением возбудимости, охватывающим определенные кортикальные или таламо-кортикальные функциональные системы. Это понижение возбудимости нарушает те механизмы, которые ведут к возникновению ощущения, не подавляя одновременно, а скорее даже высвобождая проявления деятельности других таламо-кортикальных систем; выражением этой деятельности и являются описываемые субсенсорные реакции.

Детальное обсуждение возможных черт этих механизмов носило бы, ввиду недостаточности соответствующих фактов, слишком умозрительный характер, для того чтобы его можно было признать целесообразным; поэтому в настоящее время можно сделать лишь несколько предварительных замечаний. Остановимся в качестве примера на субсенсорных электрических ответах коры мозга.

Изменения амплитуды спонтанных электрических ритмов мозга (электрический ответ коры у человека) охватывают при действии внешних раздражений обширные области коры; а priori это явление может определяться: 1) распространением влияний, исходящих от проекционных областей коры (зрительной, слуховой, тактильной и т. д. в зависимости от вида раздражений) после прихода к ним возбуждения (первичной корковой волны); это, если можно так выразиться, кортико-кортикальный путь распространения возбуждения; 2) распространением влияний, после прихода возбуждения к таламическим ядрам, по диффузным таламо-кортикальным связям к различным отделам коры (Lorrente de No, 1938), независимо от возбуждения проекционных зон. Этот путь можно было бы обозначить — диффузный таламо-кортикальный; в литературе имеются указания о наличии подобного рода влияний на электрическую деятель-

ность коры, осуществляемых по таламо-кортикальным связям, минующим проекционные области (Morison, Finley, Lothrop, 1943); 3) распространением влияний после прихода возбуждения к проекционным областям коры по кортико-фугальным путям к таламическим ядрам и от последних вновь к определенным областям коры; этот кортико-таламо-кортикальный путь влияния описан в многочисленных работах Dusser de Barrenne и его сотрудников.

Допустим, что патологические состояния, для которых характерны субсенсорные реакции, выражаются в понижении возбудимости клеток определенных слоев коры, которое распространяется на области проекции различных органов чувств (об этом, а также обсуждение вопроса о возможности объяснения падения возбудимости тормозным процессом см. Гершуни, Алексеенко и др., 1945).

Это падение возбудимости вызывает нарушение реакций, определяющих возникновение ощущений. Это нарушение находит свое выражение как в резком повышении порога ощущений (сенсорная реакция может осуществляться лишь при значительной интенсивности внешнего раздражения, при которой в кору с периферии должно поступать огромное число нервных импульсов), так и в изменении качества ощущений. Между тем, электрический ответ коры продолжает осуществляться при той же малой интенсивности внешнего раздражения, а следовательно при том же малом числе импульсов, поступающих с периферии. Следовательно, падение возбудимости корковых элементов, связанных с возникновением ощущений, оставляет открытыми те пути, через которые осуществляется электрический ответ коры. Этими путями могут быть диффузные таламо-кортикальные связи, а также распространение возбуждения по кортико-кортикальным или кортико-таламо-кортикальным путям, но за счет других элементов или слоев коры, чем те, которые определяют возникновение сенсорных реакций. Было бы бессмысленным, без наличия фактического материала, детализировать различные из этих возможностей. Принципиальное же значение их упоминания заключается в том, что они показывают необходимость дальнейшего изучения признаков функционального и пространственного разграничения объективных реакций высших отделов центральной нервной системы по их связи с возникновением ощущения.

Относительно механизмов возникновения субсенсорных реакций, наблюдаемых в условиях нормальной деятельности органов чувств, в настоящий момент мало что можно добавить к тому, что было сказано ранее о беспрестанно сменяющихся уровнях возбудимости различных функциональных систем.

С более общим точки зрения представленный выше материал изучения субсенсорных реакций показывает, что весьма сложные типы реакций, связанные с деятельностью субкортикальных и кортикальных механизмов, как то электрический ответ коры и кожно-гальванический рефлекс, отражают такой уровень организации деятельности центральной нервной системы, который еще недостаточен для возникновения ощущения. Это менее высоко организованный тип реакций, на который, очевидно, если можно так выразиться, наслаиваются сенсорные механизмы.

Тот уровень организации нервной деятельности, который необходим для осуществления условно-рефлекторных реакций, несомненно очень близок к уровню, необходимому для возникновения ощущений. Это, однако, близость, но не идентичность. Возможность в определенных условиях расслоения условных и сенсорных реакций и более раннее выпадение последних, на основании эволюционного принципа распада нервных функций, введенного в неврологию Н. Jackson (1898) и широко развиваемого как общий принцип анализа физиологических функций

Орбели (1935, 1942), позволяет думать о том, что дифференцированные ощущения отражают некоторую, более высокую, чем простые условные рефлексы, степень организации нервных процессов. Эти соображения заставляют искать те особые соотношения, которые должны быть свойственны сенсорному уровню организации нервной деятельности.

Весьма интересно сопоставление представленных данных о субсенсорных реакциях с данными психологического изучения человека.

Как известно, изучение закономерностей психической деятельности человека приводит к заключению, что даже сложные виды этой деятельности могут быть неосознанными [например Freud (Фрейд, 1924) Jannet, Леонтьев, 1940, 1946]. В определенных условиях, однако, эти явления достигают сознания, что определяет возможность их изучения. Постоянные переходы этих „предсознательных“ явлений в сознательные и сознательных в „предсознательные“ выражают одну из существенных сторон динамики психических процессов.

Когда мы рассматриваем эти представления о динамике психических процессов, которые основаны на реальном изучении протекающих психических явлений, мы не можем не констатировать чрезвычайно существенного для нас положения: наличие неосознанных психических реакций и процесс их осознания рассматриваются психологами как одно из важнейших явлений в построении психической деятельности человека.

При изучении субсенсорных реакций мы со своей стороны подходим в какой-то степени к изучению более элементарной, но сравнимой группы явлений. Пользуясь методами экспериментальной физиологии, включающими методы физиологии органов чувств и методы объективного изучения проявлений высшей нервной деятельности, мы изучаем в наиболее простом виде физиологические закономерности, лежащие в основе процесса осознания. Что такое с психологической точки зрения субсенсорный условный рефлекс?

Можно думать, что это есть элементарное выражение неосознанной психической реакции.

Может быть, в настоящее время еще преждевременно проводить более детализированные параллели, но одно представляется очевидным: изучение закономерностей возникновения субсенсорных реакций не может не быть весьма существенным для понимания физиологических механизмов, лежащих в основе неосознанных проявлений психической деятельности. С этой точки зрения некоторые факты, полученные в настоящее время, позволяющие думать об определенных чертах физиологических закономерностей, характеризующих переход реакций от субсенсорного к сенсорному уровню (т. е. от неосознанных явлений к осознанному), заслуживают особого внимания.

Как видно из изложенных выше фактов, момент достижения порога ощущения (возникновение осознанной реакции) в определенных условиях сопровождается подавлением вегетативных рефлексов (рис. 4 и 5), а также условно-рефлекторных реакций (рис. 8). Если к этому добавить, что условные (временные) связи между дифференцированными ощущениями в условиях нормальной деятельности центральной нервной системы практически совершенно подавлены,¹ то естественно напрашивается заключение о том, что подавление определенной группы протекающих субсенсорно реакций (в том числе и условно-рефлекторных) является

¹ Изложение данных, касающихся этих явлений, будет дано в одном из последующих сообщений, в котором также будет критически обсужден вопрос о так называемых сенсорных условных рефлексах (Богословский, 1936, и др.; обзор — Кравков, 1946).

одной из тех необходимых черт, которые характеризуют момент достижения физиологическими процессами сенсорного уровня интеграций.

Момент возникновения ощущений должен, таким образом, характеризоваться значительной перестройкой взаимоотношения физиологических реакций в центральной нервной системе. Другое проявление этой перестройки заключается в понижении порогов ощущений, как отчетливо видно из данных, приводимых на рис. 5. В основе этого повышения чувствительности очевидно лежит особый случай суммации, наблюдаемый лишь при действии ощущаемых раздражений, описанный и детально изученный Бронштейном (1946), обозначившим это явление термином „сенсбилизация“.

Резкое возрастание суммационной способности центральной нервной системы после достижения порога ощущения недавно описал Алексеев (1947).

Это стойкое повышение чувствительности, связанное с возникновением порогового ощущения, может быть до известной степени уподоблено возникновению доминантного очага (Ухтомский), на что указывал Алексеев. Существенным является, однако, не столько проведение подобной аналогии вообще, сколько подчеркивание того факта, что легкость образования доминантного очага в этих условиях является характерной именно для сенсорного, а не субсенсорного уровня протекания реакций.

В связи со сказанным естественным является упомянутое ранее допущение, что нарушение нормальных взаимоотношений, характеризующих физиологические процессы перехода субсенсорных реакций в сенсорные, должно быть свойственно многочисленным патологическим состояниям центральной нервной системы. Так, в частности, представляется очевидным, что стойкое затруднение в достижении субсенсорных условных рефлексов сенсорного уровня должно быть характерным для таких патологических состояний, при которых наблюдается сложная, автоматизированная неосознанная деятельность.

Все изложенное позволяет думать, что изучение субсенсорных реакций должно быть существенным для понимания общих физиологических механизмов, лежащих в основе ощущений как одного из специфических проявлений высшей нервной (психической) деятельности человека.

ЛИТЕРАТУРА

- Айрапетьянц Э. Ш., Уч. зап. Лен. Гос. ун-в., 13, 40, 1940.
 Айрапетьянц Э. Ш. и К. М. Быков, Усп. совр. биол., 15, 273, 1942.
 Алексеев М. А., Тез. докл. на научн. сесс. Лен. Гос. ун-в., 1946—1947.
 Алексеев М. А. и О. С. Сахарова, Бюлл. экспер. биол. и мед-н., 22, 3, 39, 1946.
 Арапова А. А., Г. В. Гершуни и Е. М. Орлова. (В печати).
 Беритов И. С., Тр. Инст. физиол. им. Бериташвили Гр. з. Ак. Наук, 5, 195 и 283, 1943.
 Богословский А. И., Физиол. журн. СССР, 20, 1017, 1936.
 Бронштейн А. И. Сенсбилизация органов чувств. Изд. Военно-Мед. Акад. Кр. Аом., 1946.
 Бронштейн А. И., Н. В. Зимкин и А. В. Лебединский, Изв. Акад. Наук СССР, сер. биол., 6, 309, 1944.
 Бронштейн А. И. и А. В. Лебединский. Тез. докл. совещ. по физиол. опт. М., 1946.
 Быков К. М. Кора головного мозга и внутренние органы. 1944.
 Гершуни Г. В. Усп. совр. биол., 13, 1, 1940; Изв. Акад. Наук СССР, сер. биол., 2, 210, 1945; Физиол. журн. СССР, 32, 43, 1946.

- Гершуни Г. В., Ю. А. Клаас, М. Н. Ливанов и А. М. Марусева, Тр. физиол. инст. им. Павлова Акад. Наук СССР, 7, 115, 1935.
- Гершуни Г. В., Н. Ю. Алексеенко, А. А. Арапова, Ю. А. Клаас, А. М. Марусева, Г. А. Образцова и А. П. Соловцова, Военно-мед. сборн., 2, 98, Изд. Акад. Наук СССР, 1945.
- Гершуни Г. В. и И. И. Короткин, ДАН СССР 1947. (В печати).
- Дунаевский Ф. Р., Усп. совр. биол., 8, 106, 1938.
- Зимкина А. М. и А. В. Лебединский, Журн. общ. биол., 6, 305, 1945.
- Клаас Ю. А. и Л. А. Чистович. (Готовится к печати).
- Короткин И. И., ДАН СССР, 1947 (В печати).
- Кравков С. В. Очерк общей психофизиологии органов чувств. Изд. Акад. Наук СССР, 1946.
- Лебединский А. В., Физиол. журн. СССР, 19, 945, 1935.
- Левин С. Л. Материалы к физиологии сегрегатных состояний коры мозга. Диссерт. 1-й Ленингр. мед. инст., 1933.
- Леонтьев А. Н. а) Развитие психики. Диссерт. на степ. докт. педагогич. наук. Педагогич. инст. им. Герцена, 1940; б) личное сообщение, 1946.
- Ливанов М. Н., Тр. Гос. Инст. мозга, III—IV, М., 1938.
- Макаров П. О., Арх. биол. наук, 60, 10, 1940; Тез. докл. совещ. по физиол. опт., М., 1946; Тез. докл. научн. сесс. Лен. Гос. унив., 1946—1947.
- Мясищев В. Н. Новое в рефлексологии и физиологии нервной системы, сб. 3, 233 и 458, 1920; Тр. Инст. мозга им. Бехтерева, 9, 135, 1939.
- Образцова Г. А., Тр. Физиол. инст. им. Павлова Акад. Наук СССР, 2, 1947.
- Орбели Л. А., Физиол. журн. СССР, 17, 1105, 1934; Лекции по физиологии нервной системы. Изд. 2-е, Медгиз, 1935; Усп. совр. биол., 15, 3, 1942; Лекции по вопросам высшей нервной деятельности. Изд. Акад. Наук СССР, 1945.
- Павлов И. П. Лекции о работе больших полушарий головного мозга. Гос. Издат., 1927; Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. Изд. 6-е, стр. 577, 1933.
- Панов А. Г. Сб. психо-физиол. эксперимент. в клинике нервных и душевных болезней под ред. В. Н. Мясищева. Изд. Инст. мозга, 1933.
- Перельман Л. Б. Реактивная постконтузионная глухонмота. Медгиз, 1943.
- Самсонова В. Г., Пробл. физиол. опт., сб. 3, 113, 1946.
- Семеновская Е. Н., Тез. докл. Совещ. по физиол. опт., М., 1946.
- Теплов Б. М., Пробл. физиол. опт., 1, 7, 1941.
- Фрейд З. Я и оно. Л., 1924.
- Черниговский В. Н. Исследование рецепторов некоторых внутренних органов, 1941.
- Шпильберг П. И., Физиол. журн. СССР, 28, 203, 1941; П. И. Пробл. физиол. опт. сб. 2, 127, 1944.
- Adrian E. D., J. Physiol., 100, 159, 1941.
- Allers R. u. E. Schrömer. Sitzungsber. Akad. d. Wiss. Wien, 144, 401, 1935.
- Baker L. Psychol. Monogr., 50, № 3, 1, 1938 (цит. по Hilgard и др.).
- Bartley H. Vision. New York, Изд. Van Nostrand Comp., 297, 1941.
- Davis P. A., J. Neurophysiol., 2, 494, 1939.
- Davis H., P. A. Davis, A. L. Loomis, E. N. Harvey a. G. Hobart, J. Neurophysiol., 2, 580, 1939.
- Darrow Ch. W., Physiol. Rev., 23, 1, 1943.
- Dusser de Barrenne I. G. a. W. S. McCulloch, J. Neurophysiol., 4, 304, 1941.
- Granit R. a. W. A. Davis, Amer. J. Physiol., 98, 644, 1931.
- Gregor A. Abderhalden's Handb. d. Biolog. Arbeitsmethod., Abt. VI, Lief. 225, 1927.
- Harris A. L., M. C. R. Nodes a. H. W. Magoun, J. Neurophysiol., 7, 231, 1944.
- Hilgard E. R., J. Miller a. J. A. Ohlson, J. Exper. Psychol., 29, 89, 1941.
- Hughes J. W. Proc. Roy. Soc., Ser. B., 144, 405, 1938.
- Jackson J. H., Brit. Med. J., 1, 65, 1898.
- Jasper H. Electroencephalography. ra. XIV (Penfield a. Erickson's Epilepsy and Cerebral Localisation, изд. C. Thomas. New York, 1941).
- Levine M. Bullet. John Hopkins Hosp., 46, 331, 1930.
- Loriente de No R. см. Fulton's Physiology of the Nervous System, 1938.
- Marshall W. H., J. A. Talbot a. H. W. Ades, J. Neurophysiol., 6, 1, 1943.
- Marshall W. H., C. N. Woolsey a. P. Bard, J. Neurophysiol., 4, 1, 1941.
- McCulloch W. S., Physiol. Rev., 24, 390, 1944.
- Monjé M., Zschr. f. Biol., 85, 349, 1926.
- Morison R., K. Finley a. G. Lothrop, J. Neurophysiol., 6, 243, 1943.
- Piéron H., J. Psychol., 31, 5, 1935 (цит. по Piéron a. Segal).
- Piéron H. a. J. Segal, J. Neurophysiol., 2, 178, 1939.
- Schwartz H. G., Arch. Neurol. a. Psychiat., Chicago, 38, 308, 1937.
- Solomon Ph., Arch. Neurol. a. Psychiat., Chicago, 34, 818, 1935.
- Sullivan I. D. Arch. Neurol. a. Psychiat., Chicago, 57, 84, 1944.

Titeca J., J. belge de Neurol. et Psychiat., 38, 442, 1938.

Urbantschitch V., Pflüg. Arch., 25, 339, 1881.

Vogelsang K. Ergebn. d. Physiol., 26, 122, 1928.

A STUDY OF SUBSENSORY REACTIONS DURING THE ACTIVITY OF THE SENSE ORGANS

By *G. V. Gersuni*

The Pavlov Physiological Institute of the Academy of Sciences of the USSR, Leningrad

ХОЛИНЭРГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МЫШЕЧНОГО ВОЛОКНА

А. Г. Гинецинский

Физиологический институт им. акад. И. П. Павлова Академии Наук СССР

Среди проблем нервно-мышечной физиологии особое место занимает проблема синаптического проведения, вопрос об условиях, определяющих передачу возбуждения с нерва на мышцу. Экспериментальный анализ этой проблемы начинается с опыта Клод Бернара, 100 лет тому назад обнаружившего специфические свойства курарного отравления, и продолжается до наших дней, приобретая особую остроту со времени формулировки учения о медиаторах нервного возбуждения. Соображения, высказывавшиеся по поводу непрерывно накапливающегося экспериментального материала, характеризующего синаптическое проведение, в домедиаторный период, имели в виду, главным образом, физиологические особенности места соединения нерва и мышцы. Успех химической теории отодвинул эту сторону проблемы на второй план. Создав весьма конкретные представления о механизме передачи возбуждений, учение о медиаторах вступило в энергичную дискуссию с теорией об электрической природе этого процесса. Возникшая дискуссия затмила все другие стороны проблемы нервно-мышечной связи, занимавшие умы физиологов в домедиаторный период.

Между тем, вопрос о механизме передачи возбуждения является не единственным, а может быть и не самым главным в этой проблеме. Вопрос о физиологической структуре синапса имеет существенное значение для суждения о нервно-мышечной функции, независимо от того, каков непосредственный механизм синаптической передачи. Однако новые представления, которые несет с собой химическая теория, весьма слабо были использованы для нового подхода к этому вопросу. Физиологическая литература попрежнему оперирует понятием о концевом аппарате двигательного нерва, вкладывая в это понятие все то же неопределенное содержание, как и полвека тому назад.

Химическая теория в ее ортодоксальной форме объясняет процесс передачи импульса с нерва на мышцу следующим образом. В нервных окончаниях освобождается ацетилхолин, который возбуждает мышцу. Возникший ацетилхолин мгновенно разрушается холинэстеразой. В этом представлении за мышцей признается только способность к специфической хеморецепции. Химический же активатор (ацетилхолин) и фермент, разрушающий этот активатор (холинэстераза), локализируются исключительно в нервной части синапса. Однако такое представление встречает существенные затруднения уже при рассмотрении проблемы в ее самом общем виде. Если холинэстераза локализована только в нервных окончаниях, то остается неясным, каким образом она может обеспечить гидролиз ацетилхолина, который действует в мышце. Если следовать

этой схеме, то приходится допустить, что нервные окончания одновременно выделяют не только ацетилхолин, но и фермент, который переходит в мышечную часть синапса и оказывает там свой эффект. Однако нет никаких экспериментальных данных, которые свидетельствовали бы о секреции холинэстеразы нервными окончаниями в процессе возбуждения. Это затруднение до известной степени может быть обойдено, если холинэстеразу и ацетилхолин поместить не в самих нервных окончаниях, а в той части моторной бляшки, которая не находится в трофической связи с нервным волокном и считается саркоплазматическим образованием (подшва — *Sohle*). Такая точка зрения имеет в настоящее время, повидимому, наибольшее распространение. Однако и такое допущение далеко не устраняет все затруднения. Прежде всего протоплазматическая связь моторной бляшки с мышечным волокном подвергается сомнению с чисто гистологической точки зрения. Если бы подтвердилось высказанное в недавнее время предположение, что моторная бляшка представляет собой производное шванновской оболочки, а не мышечного волокна, тогда все то, что сказано о локализации холинэстеразы в нервных окончаниях, относилось бы в полной мере и к бляшке. Но если даже и не подвергать ревизии в достаточной степени распространенное представление о концевой пластинке, как о производном саркоплазмы, то и тогда остается ряд соображений, требующих добавочных предположений и гипотез. Прежде всего это относится к проблеме ацетилхолиновой контрактуры.

Когда говорят, что ацетилхолин является медиатором, то при этом имеют в виду способность этого вещества вызывать в мышце сокращение вполне подобное тому, которое возникает в ответ на нервный импульс или на раздражение электрическим током. Характерным признаком такого сокращения является течение его во времени. Реагируя на одиночный импульс, мышца прodelывает кривую сокращения, причем весь период изменений укладывается в определенный отрезок времени, от нескольких сотых секунды до целых секунд, в зависимости от свойств изучаемого объекта. Не менее характерным признаком сокращения является его стремление распространяться вдоль мышечного волокна, образуя пробегающую с определенной скоростью волну. Наиболее трудной задачей теории о химической передаче нервного импульса явилось установление роли ацетилхолина в возникновении распространяющейся волны сокращения, и все учение о химической медиации стало на твердую почву лишь с того момента, когда эта задача была экспериментально решена.

Однако еще задолго до этого была известна другая реакция мышечной ткани на ацетилхолин, в свое время составлявшая предмет пристального внимания физиологов. При погружении в раствор ацетилхолина некоторые мышцы амфибий и рептилий впадают в стойкое укорочение, которое без существенных изменений длится десятки минут. Такой сократительный акт — ацетилхолиновая контрактура — резко отличается от обычной волны сокращения по всем ее кардинальным признакам. Контрактура не изменяется во времени, не ритмична по своей природе и не распространяется вдоль мышечного волокна. При локальном нанесении сокращается лишь та часть мышцы, которая находится в непосредственном контакте с ацетилхолином. Исследование биоэлектрических явлений не обнаруживает осциллирующих колебаний потенциала, как при тетанусе, но лишь стойкую электроотрицательность, столь же длительную, как и сама контрактура. Вместе с тем ацетилхолиновая контрактура обладает и всеми признаками возбуждательного процесса. Она полностью обратима и может быть повторена любое количество раз, сопровождается электроотрицательностью и повышением газообмена.

Биохимические процессы при контрактуре качественно не отличаются от процессов, имеющих место во время тетанической деятельности. Более того, ацетилхолиновая контрактура имеет определенное сходство с сокращением, вызванным нервным импульсом, еще в одном важном отношении: она полностью парализуется таким специфическим синаптическим ядом, как кураре.

Совершенно такую же контрактуру развивают при внутривенном введении ацетилхолина некоторые мышцы птиц. Что же касается мышц млекопитающих, то ацетилхолиновая контрактура закономерно возникает во всех эмбриональных мышцах и в мышцах животного в первые 10 дней постнатальной жизни. Затем этот тип реакции полностью исчезает. Однако любая мышца млекопитающего будет реагировать контрактурой на ацетилхолин, если за неделю до опыта перерезать соответствующий двигательный нерв.

Эти сложные и запутанные отношения доставили немало затруднений в 20-х годах нашего столетия. Различные соображения, высказанные по этому поводу, не привели ни к какому однозначному решению, и физиологи без особого сожаления расстались с этой мало понятной реакцией, когда открытие медиаторной роли ацетилхолина сделало, повидимому, излишними попытки искать какую-либо иную его физиологическую характеристику. Проблема ацетилхолиновой контрактуры потеряла свой физиологический интерес и перешла в область изучения общих закономерностей взаимодействия между ядом и клеткой, не имеющих определенного отношения к мышечной функции.

Однако такое решение вопроса вряд ли является правильным. Ацетилхолиновая контрактура возникает не только в результате фармакологического воздействия, как реакция на принесенные извне вещества. При определенных условиях эксперимента и чисто физиологическое, „медиаторное“ действие ацетилхолина будет сопровождаться типичной контрактурой. Нам удалось обнаружить, что тетанизация всех тонических мышц, т. е. мышц, образующих контрактуру при воздействии „фармакологического“ ацетилхолина, сопровождается длительным последствием, несомненно ацетилхолинового происхождения (Гинединский и Михельсон, 1937; Итина, 1938; Гинединский и Михельсон, 1943; Шамарина, 1943; Шамарина, 1945а), если предварительно, посредством эзерина, инактивировать холинэстеразу (рис. 1).

На первый взгляд полученные нами данные не имеют принципиального значения для теории о химической передаче нервного импульса. В самом деле, оставаясь в пределах обычных представлений, мы можем

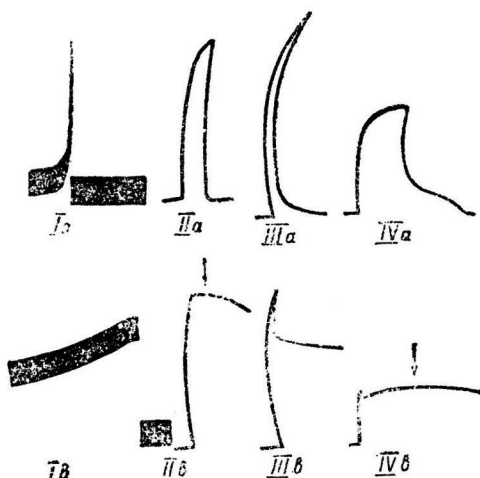


Рис. 1. Контрактура, остающаяся по окончании тетануса тонических мышц, отравленных эзеринном. Ритм раздражения 100 в сек. Стрелка обозначает момент прекращения тетанизации. Верхний ряд (а) — реакция нормальных мышц. Нижний ряд (б) — реакция тех же мышц после эзеринизации. I — *m. gastrocnemius* лягушки; оптическая регистрация; читать справа налево (Гинединский и Михельсон); II — мышца плавника угря (Шамарина); III — *m. retractor capitis* черепахи (Итина); IV — *m. gastrocnemius* 7-дневного щенка (Шамарина).

предполагать, что после инактивации холинэстеразы освободившийся при возбуждении нервных окончаний ацетилхолин не разрушается, но удаляется путем диффузии. Встречая на своем пути мышечное волокно, способное реагировать контрактурой, действующий извне ацетилхолин и вызывает в нем атипическое сокращение так же как и любое другое, обладающее сходными фармакологическими свойствами вещество. Однако такое объяснение оказывается явно неудовлетворительным, если в должной степени оценить основное свойство контрактуры — ее строгую локализованность и неспособность распространяться по мышечному волокну. Выход медиатора за пределы синапса вызовет реакцию только в той части волокна, которая непосредственно соприкасается с продифундировавшим веществом. Для того, чтобы вся мышца впала в контрактуру, необходимо, чтобы ацетилхолин продифундировал по всей длине мышечного волокна.

Но в случае, например, *m. retractor capitis* черепахи, длина мышцы достигает 15 см, а мышца вся целиком падает в контрактуру за период времени, измеряемый долями секунд. Какие бы допущения мы ни делали в отношении скорости диффузии, является исключенным, чтобы ацетилхолин равномерно распространялся по мышечному волокну со скоростью порядка одного метра в сек. Скорость эта соизмерима со скоростью распространения возбуждения по мышечному волокну черепахи, и единственным возможным допущением для объяснения феномена является представление о том, что пробегающая волна возбуждения сопровождается освобождением ацетилхолина по всей длине мышечного волокна.

Но в таком случае приходится предполагать, что процесс освобождения ацетилхолина не ограничивается концевым аппаратом двигательного нерва, какое бы содержание ни вкладывалось в это понятие, но в равной степени характерен и для самых волокон тонических мышц.

Как часто бывает в науке, ортодоксальная форма теории о роли ацетилхолина в передаче нервного импульса не столько основана на экспериментальных данных, сколько является канонизацией первоначальной точки зрения автора, выполнившего основной опыт. Представление о том, что ацетилхолин выделяется только нервными окончаниями, а не мышцей, экспериментально подтверждено лишь одним наблюдением Dale и сотр. (Dale, Feldberg, Vogt, 1936), которые не обнаружили освобождения ацетилхолина денервированной мышцей собаки. Однако отрицательные результаты этого опыта не могут иметь решающего значения. Различные мышцы весьма неоднородны по своей холинэргической структуре. В частности, мышца собаки, которую изучал Dale, как будет ясно из последующего изложения, и не должна была освобождать после денервации измеримых количеств ацетилхолина. Мы повторили опыт Dale на денервированных мышцах кролика и гуся и обнаружили отчетливый выход ацетилхолина после прямого раздражения даже на 28-й день после перерезки нерва (Гинединский, Галицкая и Шамарина, 1946).

Закключение о том, что ацетилхолин содержится в значительных количествах в мышечном волокне, подтверждается и прямыми исследованиями экстракта из денервированных мышц. В мышце кролика на 25-й день после денервации ацетилхолин не только не исчезает, но содержание его резко увеличивается и в 5 раз превосходит среднее содержание в нормально иннервированных мышцах (Ченыкаева, 1943). Совершенно аналогичные результаты были получены нами и при исследовании фермента, гидролизующего ацетилхолин. Холинэстераза не только не исчезает после перерождения нервных окончаний, но в мышцах кролика, наоборот, резко возрастает, как это видно на рис. 2 (Лейбсон, 1939b).

В свете этих данных вряд ли можно утверждать, что локализация ацетилхолина и холинэстеразы исчерпывается нервными окончаниями. Можно было бы полагать, что местом депонирования медиатора и фермента является моторная бляшка, не дегенерирующая после перерезки нерва. Однако при таком предположении остается совершенно неясной причина обогащения мышцы холинэстеразой и ацетилхолином после денервации.

Столь же мало понятной остается при этом обнаруженная нами зависимость между способностью мышц развивать ацетилхолиновую контрактуру и содержанием в них холинэстеразы. Мы исследовали содержание холинэстеразы в мышцах представителей различных классов животных: моллюсков, круглоротых, амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих (Лейбсон, 1939; Михельсон, 1943; Ченыкаева, 1943; Ченыкаева и Шамарина, 1943). Несмотря на то, что содержание фермента сильно варьирует, весь без исключения материал, вне всяких сомнений, укладывается в одну схему. Все тонические мышцы содержат в себе значительно больше фермента, чем мышцы нетонические (рис. 3). В этом отношении особенно демонстративны результаты опытов на мышцах млекопитающих, у которых мышцы тоничны только в ранний постнатальный период. Именно в этот период они обнаруживают чрезвычайное богатство холинэстеразой. По мере созревания и потери тоничности, мышцы лишаются и значительной части фермента (рис. 4) (Лейбсон, 1939). Аналогичные данные получил и Nachmansohn (1939) на мышцах цыпленка и кролика. У взрослого животного тоническими остаются только наружные мышцы глаза; именно эти мышцы и содержат в себе столь же много холинэстеразы, как и мышцы новорожденного животного (Михельсон, 1943). С этой точки зрения делается понятным и обогащение холинэстеразой денервированных мышц. Приобретая тоничность после перерезки нерва, они приобретают и характерный признак тонических мышц — высокое содержание холинэстеразы.

Совершенно аналогичные отношения демонстрируют и произведенные на меньшем числе объектов исследования ацетилхолина. И в этом случае глазные, эмбриональные, и денервированные мышцы млекопитающих содержат значительно больше этого вещества, чем нетоническая мышца взрослого животного. У лягушки тонический *m. flexor carpi radialis* почти в 10 раз богаче ацетилхолином, чем нетонический *m. sartorius* (рис. 5). (Ченыкаева, 1943).

Для того, чтобы объяснить корреляцию между тоничностью и богатством холинэстеразой и ацетилхолином с точки зрения локализации этих веществ в моторных бляшках, пришлось бы допустить, что концевые аппараты двигательного нерва в тонических мышцах в 10 раз более многочисленны, что не соответствует гистологическим данным. Другое объяснение было бы возможно при допущении, что концентрация холинэстеразы и ацетилхолина в моторных бляшках тонических мышц, в том числе и денервированных, в 10 раз превышает концентрацию в бляшках нетонических мышц. Однако, не говоря уже о полной произвольности такого допущения, оно ничего не объясняет. Остается попрежнему неясной корреляция между высокой концентрацией в моторной бляшке фермента,

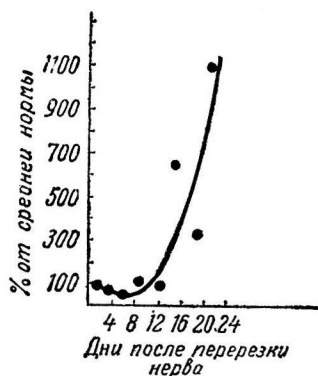


Рис. 2. Ферментативная сила гидролизующего ацетилхолин экстракта из денервированных мышц кролика, выраженная в относительных величинах, как процент от средней нормы (Лейбсон).

расщепляющего ацетилхолин, и способностью мышцы развивать контрактуру при погружении в раствор этого вещества. Наиболее естественным нам казалось, не делая искусственных допущений, признать, что холинэргичными являются не только внутримышечные нервные элементы, но и само мышечное волокно.

Рассматривая наш материал с этой точки зрения, можно попытаться найти физиологически обоснованную причину корреляции между холинэргическими признаками мышечного волокна и его тоничностью.

Для этого нужно прежде всего выяснить, какие свойства мышечного волокна определяют его тоничность. Почему эмбриональная и денервированные мышцы млекопитающих развивают контрактуру при воздействии на них ацетилхолина, а нормально иннервированная мышца взрослого животного такой реакции не обнаруживает? Почему *m. retractor capitis* черепахи укорачивается под влиянием ацетилхолина в несколько раз и пребывает в таком состоянии десятки минут, а *m. sartorius* лягушки укорачивается всего лишь на 15—20%, и контрактура проходит через 2—3 минуты?

Для решения этого вопроса мы использовали весьма удобное для нашей цели свойство контрактуры оставаться локализованной в месте соприкосновения ацетилхолина с данным участком мышечного волокна. Расположив в поле зрения микроскопа исследуемую мышцу, мы при помощи микроманипулятора наносили на отдельные мышечные волокна весьма малые капельки раствора ацетилхолина. Отверстие микропипетки не превышало 10 микрон в диаметре, а капельки ацетилхолина имели поперечник около

50 микрон. Прикасаясь такими капельками, мы получали растекание раствора примерно на 100 микрон и, таким образом, могли определить протяженность реагирующего участка с точностью до 0.1 мм (Гинецинский и Шамарина, 1942).

В опытах с *m. sartorius* мы обнаружили, что нанесение ацетилхолина на участок, удаленный от места вхождения нерва, никакой реакции не дает. Удерживая в поле зрения данное мышечное волокно, мы передвигали его, подвергая действию ацетилхолина все новые его участки. При этом мы достигали зоны, которая начинала реагировать контрактурой. Граница реагирующей и нереагирующей зоны различается очень резко по внезапному появлению сокращения. При дальнейшем передвижении препарата в известный момент реакция также внезапно прекращается. Протяженность реагирующей зоны у *m. sartorius* составляет около 3—4 мм, т. е.

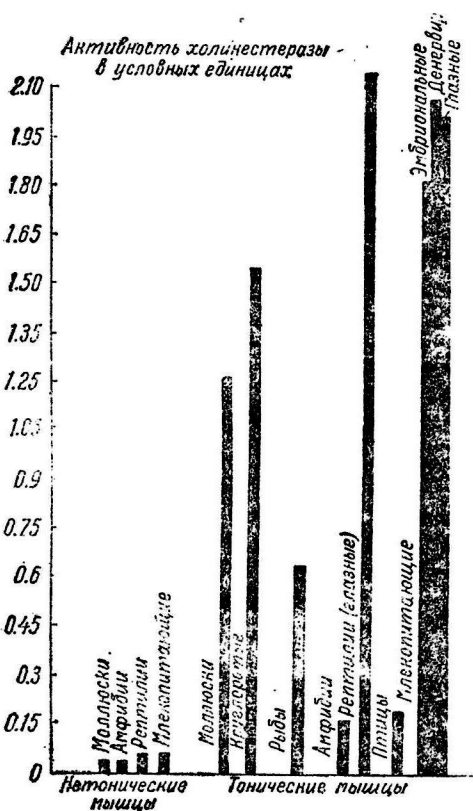


Рис. 3. Ферментативная сила гидролизующего ацетилхолин экстракта из различных тонических и нетонических мышц (средние величины по данным Р. Г. Лейбсон, Н. И. Михельсон, Е. Ю. Ченыхаевой и Н. М. Шамариной).

несколько менее 10% длины мышечного волокна. Реактивная зона всегда расположена в невральнй части мышцы.

Совершенно иные результаты дало исследование *m. retractor capitis* черепахи. В этом случае реактивная зона не ограничивается участком, примыкающим к месту вхождения нерва, но распространяется на все мышечное волокно. Нанесение ацетилхолина в любом его участке вызывает отчетливую контрактуру.

В аналогичных условиях мы исследовали и контрактурную реакцию мышц млекопитающих. Развитие тонических свойств в денервированной мышце было прослежено нами на *m. semimembranosus* мышц. В первые 6 дней после перерезки нерва ни одно из волокон ни на одном его участке не обнаруживает реакции на ацетилхолин. Реакция впервые возникает на 7-й день, причем реагирующая зона ограничивается лишь небольшим участком мышечного волокна, составляющим примерно 10% его длины. С каждым новым днем размеры реагирующей зоны все увеличиваются, и на 13-й день заканчивается процесс превращения денервированной мышцы в тоническую. Все ее волокна теперь реагируют конт-

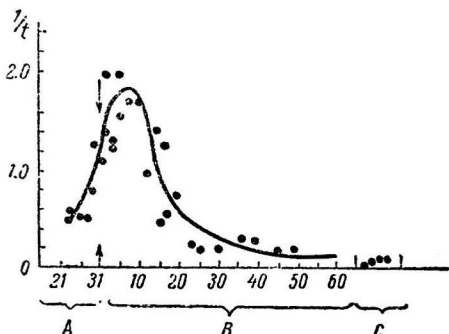


Рис. 4. Скорость расщепления ацетилхолина экстрактами из мышц кролика. По абсциссе отложены дни эмбриональной и постнатальной жизни; по ординате — ферментативная сила экстракта, выраженная как величина обратная времени разрушения 50% ацетилхолина (1/t). Стрелки обозначают начало постнатальной жизни; A — дни эмбриональной жизни; B — после рождения; C — взрослые животные (Лейбсон).

рактурой по всей длине, подобно тому как это имеет место в случае *m. retractor capitis* черепахи.

При онтогенетическом созревании процесс развивается в обратном направлении, характеризующем утрату тоничности мышц новорожденного кролика. В течение 10 дней заканчивается превращение тонической мышцы в нетоническую, причем сущность процесса заключается в постепенном уменьшении реагирующей на ацетилхолин зоны мышечного волокна.

Если эти опыты и не решают вопроса о природе самой контрактурной реакции, то они, во всяком случае, достаточно отчетливо устанавливают, что реакция эта связана с наличием особого субстрата в пределах мышечного волокна. Не имея данных для того, чтобы ближе характеризовать этот субстрат, мы можем, во всяком случае, констатировать, что величина развиваемой контрактуры определяется протяженностью реагирующей зоны.

M. retractor capitis укорачивается под влиянием ацетилхолина в 3—4 раза, потому что каждый его участок подвергается

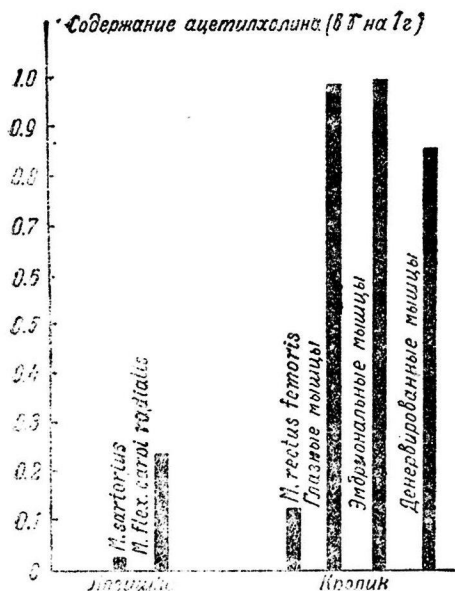


Рис. 5. Содержание ацетилхолина в тонических и нетонических мышцах (по данным Ченкаевой).

укорочению. *M. sartorius* укорачивается на значительно меньшую величину потому, что контрактурой реагируют лишь малые участки мышечных волокон. Эмбриональная мышца теряет тоничность по мере уменьшения реагирующей зоны. Денервированная же мышца, напротив, развивает все большую контрактуру, по мере того как увеличивается протяженность реактивных участков мышечного волокна.

Если степень тоничности определяется величиной участка, обладающего способностью развивать контрактуру, то естественно предположить, что и количества депонированных в мышце ацетилхолина и холинэстеразы, которые коррелируют со степенью тоничности, зависят от того же признака, т. е. от размеров реактивной к ацетилхолину зоны мышечного вещества. Остается допустить, что искомая корреляция заключается в том, что и ацетилхолин, и холинэстераза сконцентрированы в холинорецептивной части мышечного волокна. Такое допущение позволило бы легко объяснить весь изложенный выше экспериментальный материал. В самом деле, и ацетилхолин, и холинэстераза экспериментально определяются по их активности в экстракте, приготовляемом из расчета определенного объема жидкости на грамм мышечного вещества. Но грамм вещества тонических мышц неравнозначен в этом отношении грамму нетонических мышц. В тонических мышцах концентрация ацетилхолина и холинэстеразы одинаково высока по всей длине волокна. В нетонических же мышцах холинорецептивный участок богатый медиатором и ферментом ограничен областью, непосредственно контактирующей с нервом. Вся же остальная часть мышечного волокна является балластом, понижающим концентрацию исследуемых веществ в экстракте, приготовленном из расчета на однородность экстрагируемой массы мышечного волокна.

Степень активности холинэстеразы, экстрагируемой из мышцы, равно как и концентрация в этом экстракте ацетилхолина, с этой точки зрения есть не что иное, как своеобразное количественное выражение массы холинэргического субстрата. Не подлежит сомнению, что такое представление, не будучи подкреплено другими доказательствами, может встретить ряд возражений, слишком очевидных, чтобы останавливаться на них подробнее. Поэтому было бы весьма существенно попытаться определить массу холинэргической части мышечного волокна методом, основанным и на других, менее гипотетических соображениях. Для этой цели нам казалось весьма удобным воспользоваться полученными в недавнее время в лаборатории Д. Н. Насонова данными, свидетельствующими о более интенсивной сорбции витальных красителей возбужденным субстратом.

В числе других объектов в лаборатории Д. Н. Насонова была исследована и ацетилхолиновая контрактура, причем было обнаружено, что мышца, находящаяся под влиянием ацетилхолина, связывает за данный промежуток времени больше краски, чем мышца покоящаяся. Мы можем полностью подтвердить эти данные.

Как известно, метод Насонова заключается в том, что кусочки ткани, подвергнутой действию краски, экстрагируются спиртом и степень сорбции определяется колориметрически по интенсивности окрашивания спирта. Если прокрашивать *m. rectus abdomini* в присутствии ацетилхолина, то цвет спиртовой вытяжки окажется интенсивнее, чем у экстракта из контрольной мышцы противоположной стороны, окрашиваемой без ацетилхолина. Тот факт, что усиление прокрашивания связано со специфическим действием ацетилхолина, надежно доказывается поставленной нами серией опытов с кураризацией мышцы. Отравленная кураре мышца в присутствии ацетилхолина сорбирует столько же краски, как и контроль (Генни, 1947).

Не останавливаясь на тех, весьма существенных выводах, которые делает из этих опытов Насонов, в отношении представлений о физико-химических основах возбуждения, рассмотрим значение их для нашей проблемы. Представим себе две мышцы, окрашиваемые в присутствии ацетилхолина, причем в одной из них, согласно нашим представлениям, масса холинэргической субстанции больше, чем в другой. Очевидно, что мышца, в которой большая часть мышечного волокна усиленно прокрашивается под влиянием ацетилхолина, сорбирует большее количество краски, чем мышца с меньшей массой холинорецептивного вещества. Таким образом, определяя интенсивность окраски спиртового экстракта из мышц, прокрашиваемых в присутствии ацетилхолина, мы можем, при прочих равных условиях, судить о массе холинорецептивной субстанции мышечного волокна. Следуя этому соображению, мы поставили две серии опытов (Генни, 1947). В первой серии мы окрашивали в присутствии ацетилхолина денервированные мышцы крысы в различные сроки после перерезки нерва и колориметрировали спиртовую вытяжку по отношению к вытяжке из мышцы противоположной нормальной стороны, окрашиваемой в тех же условиях. Из кривой, приведенной на рис. 6, видно, что, начиная со 2-го дня, сорбционные свойства денервированной мышцы под влиянием ацетилхолина начинают возрастать. Кривая особенно круто поднимается между 3-м и 8-м днем и на 10-й день после перерезки нерва достигает максимума, не подвергаясь дальнейшим изменениям. С этим следует сопоставить, что способность развивать ацетилхолиновую контрактуру, обусловленная денервацией, для мышц крысы возрастает в период от 3-го до 8-го дня. Иными словами, увеличение сорбционных свойств протекает параллельно увеличению реагирующей зоны мышечного волокна. Нам кажется вполне законным вывод, что эти опыты подтверждают нашу точку зрения о том, что в процессе денервации масса холинорецептивной субстанции мышечного волокна возрастает.

В другой серии опытов мы исследовали изменения сорбционных свойств мышц новорожденного кролика. Как видно из рис. 7, количество краски, добавочно поглощаемой под влиянием ацетилхолина, закономерно уменьшается по мере онтогенетического созревания мышц. К 9-му дню, когда мышца кролика перестает реагировать контрактурой на ацетилхолин, прекращается и усиленная сорбция краски под влиянием этого вещества. Результаты этой серии также полностью соответствуют нашим представлениям об уменьшении массы холинорецептивной субстанции мышечного волокна в процессе онтогенеза.

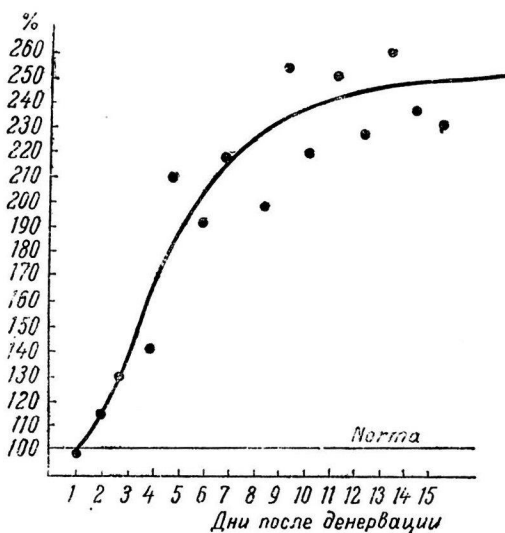


Рис. 6. Сорбция краски денервированной мышцей крысы. На абсциссе отложены дни, прошедшие с момента денервации; на ординате — количество краски, сорбируемое 1 мг вещества денервированной мышцей в % от количества, сорбированного 1 мг нормальной мышцы противоположной стороны; обе мышцы окрашиваются в присутствии ацетилхолина (Генни).

Метод витального окрашивания в присутствии ацетилхолина, оказавшийся столь полезным для определения массы холинорецептивной субстанции, естественно мог быть использован и для попытки исследовать ее микроскопическую структуру. Для этой цели особенно удобным объектом является *m. sartorius* лягушки. Эта мышца достаточно прозрачна для микроскопирования, а холинорецептивная зона в ее волокнах, по нашим данным, имеет протяжение около 3—4 мм. Можно было ожидать, что при погружении этой мышцы в раствор краски с ацетилхолином холинорецептивная зона, которая сорбирует больше краски, визуально выделится на фоне более слабо окрашенной нехолинэргической части мышечного волокна. Эта серия опытов, проведенная с метиленовой синью в качестве красителя, дала следующие результаты (Гинецинский и Генни, 1947). Уже при простом наблюдении можно заметить, что извлеченная из раствора

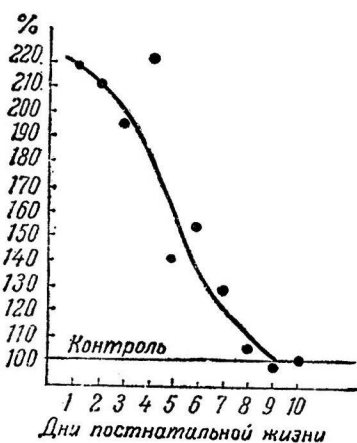


Рис. 7. Сорбция краски мышцей новорожденного кролика. Абсцисса — дни постнатальной жизни; ордината — количество краски, сорбируемой в присутствии ацетилхолина, в % от средней величины, сорбируемой в тех же условиях мышцей взрослого животного (Генни).

не от них свободны. В удачных случаях мышца приобретает вид, изображенный на рис. 9. При слабом увеличении невральная область представляется как бы выеденной некротическим процессом, в то время как экстра-невральные зоны сохраняют свой нормальный вид. Не подлежит сомнению, что накопление краски, вызывающее ограниченные распады в невральных участках мышечного волокна, обусловлено холинорецептивными свойствами этих участков. Если путем предварительной кураризации парализовать специфическую хеморецепцию холинэргических зон, то вся мышца в тех же условиях прокрашивается равномерно, и сорбция краски нигде не достигает величины, обуславливающей токсический эффект (рис. 10).

Эта серия опытов полностью подтверждает результаты исследования с нанесением микрокапель ацетилхолина на мышечные волокна. И размеры холинорецептивной зоны и ее локализация хорошо совпадают в опытах, осуществленных столь различными методами. С другой стороны, эти опыты не обнаруживают никакой цитологической структуры, связанной с холинорецепцией, по крайней мере в пределах увеличения до 200 раз.

краски с ацетилхолином мышца обнаруживает более интенсивный синий оттенок в невральной области. При микроскопическом исследовании отчетливо видно, что мышечные волокна окрашены неравномерно. Более интенсивно окрашенные зоны имеют протяжение порядка 4—5 мм и, постепенно ослабевая в цвете, без резкой границы переходят в обе стороны в равномерно окрашенную часть волокна. При увеличении до 200 раз в интенсивно окрашенной зоне не удается отметить никакой структуры, отличной от нехолинорецептивной части волокна. При повышении концентрации красителя начинает сказываться его токсический эффект, который при правильно подобранных условиях эксперимента проявляется исключительно в холинорецептивной зоне. На протяжении волокна появляются узлы сокращения, окрашенные в интенсивно синий цвет, в которых через некоторое время происходит полный распад (рис. 8). Эти распавшиеся участки сосредоточены исключительно в невральной области. Тиббальный и тазовый конец мышцы вполне

Мы не могли увидеть ничего, что морфологически характеризовало бы рецептивную субстанцию. Эффектная картина, приведенная на рис. 9, обнаруживает, конечно, не самую субстанцию, а ее след, зону, где она существовала, пока интенсивная сорбция краски не вызвала ее распад. В свете этих данных рецептивную субстанцию надлежит рассматривать как понятие физиологическое и биохимическое, не имеющее адекватного морфологического выражения.

Если бы моторные бляшки имели какое-либо отношение к холинорецепции, как это предполагают распространенные представления, это обстоятельство должно было бы найти какое-либо отражение в многочисленных опытах, поставленных с витальным окрашиванием. Но мы ни разу не получили ни малейшего намека на усиление окрашивания бляшек в присутствии ацетилхолина.

На основании приведенного материала мы считаем возможным сформулировать представление о холинэргической субстанции мышечного волокна, которая характеризуется хеморецепцией к ацетилхолину, высоким содержанием ацетилхолина и холинэстеразы и способностью развивать особое сократительное состояние — контрактуру, но не обладает специальной цитологической структурой. Функциональные свойства различных типов мышц в значительной степени определяются соотношением между массой холинэргической и нехолинэргической части мышечного волокна. Соотношение это изменяется в процессе эволюции и характеризует филогенетический и онтогенетический возраст мышц.

С этой точки зрения, прежде всего, следует оценить физиологическое значение ацетилхолиновой контрактуры. Вряд ли можно просто игнорировать присущее мышцам всех животных, кроме млекопитающих, свойство развивать стойкое укорочение при взаимодействии со свободным ацетилхолином и признать эту реакцию за атипическую, за проявление токсического эффекта. Контрактуру вызывает не только „фармакологический“ ацетилхолин, принесенный извне, но и образовавшийся в процессе возбуждения „физиологический“ ацетилхолин, как это отчетливо выступает при исследовании тонических мышц, холинэстераза которых инактивирована эзерином. При этом инактивация холинэстеразы отнюдь не является необходимым условием для того, чтобы наблюдать контрактурный компонент сократительной реакции. Этот прием только усиливает этот компонент, который достаточно отчетливо проявляется и в физиологических условиях (например пластичность тонических мышц, их особая склонность к суперпозиции и т. д.).

Самым существенным признаком контрактуры несомненно является ее строгая локализованность в месте хеморецепции. Именно этот признак позволяет противопоставить ее волне сокращения, пробегающего по мышечному волокну. Во всех остальных отношениях различие между волной сокращения и контрактурой не является принципиальным. Однако, мы знаем, что местный процесс всегда является необходимым первичным звеном в цепи явлений, приводящих к появлению волны возбуждения, как это в особенности хорошо изучено в последнее время на нервном волокне. Принимая во внимание это соображение, есть достаточно оснований рассматривать ацетилхолиновую контрактуру как нечто подобное местному процессу в нерве, не достигшему порогового уровня. Поскольку этот местный процесс происходит в мышце, он, естественно имеет выражение и в форме механической деятельности, подобно тому как сократительная волна есть механическое выражение волны возбуждения, пробегающей по мышечному волокну. Особенностью контрактурного местного процесса является длительность. Однако она находит свое естественное объяснение в том, что причиной этого местного процесса является длительно действующий химический раздражитель, ацетилхолин.

С изложенной точки зрения ацетилхолиновая контрактура является необходимым следствием наличия в мышечном волокне хеморецепторов для ацетилхолина. Тогда возникает вопрос, почему только тонические мышцы дают контрактуру, в то время как хеморецепция к медиатору является одним из основных признаков всех мышц позвоночных? Мы полагаем, что ответ на этот вопрос дает весь приведенный выше экспериментальный материал. Местный возбуждательный процесс под влиянием медиатора развивается только холинэргическим участком волокна, который обладает специфической хеморецепцией. Этот процесс имеет и механический компонент в виде ацетилхолиновой контрактуры. Однако внешнее выражение этот компонент получит лишь в том случае, если масса холинорецептивной субстанции настолько велика, чтобы влиять на сократительные свойства всего волокна в целом. В тонических мышцах имеет место именно этот случай. В нетонических же мышцах масса рецептивной субстанции столь мала, что изменение ее сократительного состояния никак не отражается на механическом состоянии мышцы. В этом случае функциональное значение холинэргической субстанции исчерпывается ее хеморецептивными свойствами, и она вполне соответствует понятию о рецептивной субстанции, установленному Langley.

Таким образом, в одних типах мышц холинэргическая субстанция несет только рецепторную функцию и обеспечивает передачу возбуждения с нерва на мышцы. В других типах, кроме этой функции, имеет самостоятельное физиологическое значение и местный сократительный процесс — контрактура.

Тот период, когда ацетилхолиновая контрактура еще не была отодвинута на второй план дискуссией между химической и электрической теорией синаптического проведения и изучалась с различных точек зрения, оставил нам материал достаточный для суждения о контрактуре как о примитивной форме тонуса скелетных мышц. У низших позвоночных тоничностью обладают мышцы, специально приспособленные для длительного пребывания в сократительном состоянии. Типичным примером таких мышц являются флексоры передних конечностей лягушки, участвующие в весеннем охватывательном рефлексе, и мышцы, втягивающие голову у черепахи. У птиц тоничность сохраняется только в мышцах, аналогичных по функции мышцам конечностей млекопитающих, длительно работающих против силы тяжести. У млекопитающих же весь механизм тонуса оказывается централизованным. Приспособление к стационарной деятельности в условиях наименьшего утомления достигается у высших животных особыми координациями центральной нервной системы, обеспечивающими асинхронную деятельность моторных единиц, работающих в редком ритме. Смена периферического механизма тонуса на центральный является выражением общего принципа утраты в процессе эволюции периферической автономности мышечной ткани, хорошо обоснованного в неоднократных высказываниях по этому поводу Л. А. Орбели (1945). Этот процесс в равной степени захватывает и центральную нервную систему и мышечную ткань. Теория Л. А. Орбели может быть весьма конкретно иллюстрирована на примере эволюции холинэргической структуры соматического волокна. Для многих мышц беспозвоночных тоническая деятельность является основным типом функционирования, почти не осложненным сокращением, развивающимся по типу тетануса. Такие мышцы холинорецептивны по всему протяжению, и ацетилхолин для них можно рассматривать преимущественно как вещество, производящее местный сократительный процесс — контрактуру. Роль нервной системы для этих мышц органичивается редкими импульсами, создающими состояние, при котором происходит дли-



Рис. 8. Микрофотография невральной области *m. sartorius* лягушки, подвергнутой действию метиленовой синьки в присутствии ацетилхолина. В волокнах видны узлы сокращения и распад в холинорецептивной зоне.



Рис. 9. *M. sartorius* лягушки, подвергнутый действию метиленовой сини в присутствии ацетилхолина. В невральной зоне видны распады в большинстве волокон. Тиббиальная и тазовая область свободны от распадов.



Рис. 10. *M. sartorius* лягушки, подвергнутой такому же воздействию, что и на рис. 9, но после предварительной кураризации. Паралич холинорецептивной зоны предохраняет от усиленной сорбции краски, обуславливающей токсический эффект в невральной зоне.

тельная продукция ацетилхолина в мышечном волокне, поддерживающая сократительный процесс. Соматические мышцы всех позвоночных животных уже настолько подчинены нервной системе, что нервный импульс не только начинает сокращение, но и сам характер сократительного ответа является периферическим выражением центральной координации. Соответственно этому основным типом деятельности всех мышц позвоночных является тетанус, реакция, обусловленная суперпозицией распространяющихся волн сокращения. Роль ацетилхолина в тетанической деятельности не нуждается в специальном обсуждении. Именно здесь проявляются свойства этого вещества, которые заслужили ему наименование „медиатора“. Этот тип деятельности, хорошо приспособленный для выполнения разнообразных и быстро сменяющихся фазовых движений, является, однако, энергетически значительно более расточительным, чем стойкий местный процесс. В связи с этим не является невероятным, что в тех мышцах, физиологическое назначение которых попрежнему сводится к длительному удержанию определенной степени укорочения, в особенности в случаях, не требующих значительного развития напряжения, сохраняется прежний, более экономный тип функционирования, местный сократительный процесс — контрактура. Однако здесь она уже не является единственным типом функционирования, и мышечное волокно приобретает двойные свойства, характерные для тонических мышц, — способность и к тетанической и тонической реакции. Этот двойной тип реакции и обеспечивает особый характер тетануса тонических мышц, со значительным последствием и с резко выраженной способностью к суперпозиции, замедляющими рассеяние упругой энергии, создаваемой в процессе возбуждения.

Процесс эволюции мышцы в пределах типа позвоночных находит свое отражение в прогрессирующей редукции массы холинорецептивной части волокна, и приводит к тому, что у млекопитающих она становится настолько малой, что ее роль исчерпывается только рецепцией ацетилхолина, продуцируемого нервным волокном. Ацетилхолин перестает быть веществом, непосредственно определяющим характер сократительного акта.

Экономия упругой энергии в мышцах млекопитающих достигается другим путем. В этих мышцах имеется примесь определенного количества медленно сокращающихся красных волокон, не являющихся тоническими по механизму своего функционирования, но выполняющими то же назначение, что и холинорецептивная субстанция мышц низших позвоночных — замедление процесса рассеяния энергии за счет медленности сократительного акта.

С изложенной точки зрения становится понятной концентрация ацетилхолина и холинэстеразы в реагирующей контрактурной зоне мышечного волокна. В случае тонических мышц оба эти вещества имеют прямое отношение к механизму сократительного акта. В случае нетонических мышц их роль ограничивается участием в процессе синаптического проведения.

Существенным подтверждением нашей точки зрения является сходство в холинэргических свойствах между эмбриональной и денервированной мышцами млекопитающих и тоническими мышцами низших позвоночных. Для эмбриональных мышц это сходство является следствием биогенетического закона. Для денервированных мышц оно является еще одним подтверждением теории Л. А. Орбели, согласно которой нарушение связи с нервной системой „возвращает“ мышцу к состоянию, сходному с пройденными этапами онтогенеза. В процессе обратной дифференцировки, обусловленной денервацией, мышца млекопитающих приобретает не все холинэргические свойства одновременно. Раньше всего

происходит увеличение холинорецептивной массы мышечного волокна, которое заканчивается у большинства мышц на 10-й день. Однако вновь возникающая в это время холинорецептивная субстанция еще не обогащается холинэстеразой и ацетилхолином. Этот процесс разворачивается позже и достигает своего максимума к 30-му дню. Более того, далеко не у всех животных процесс обратной дифференцировки проходит через все фазы. Возрастание ацетилхолина и холинэстеразы в процессе денервации наблюдается только у грызунов (Лейбсон, 1939; Михельсон, 1946), причем в особенности отчетливо оно выражено у кролика. У кошек же и у собак обратная дифференцировка ограничивается приобретением мышечным волокном холинорецептивных свойств по всей его длине, но содержание в волокне ни ацетилхолина, ни холинэстеразы не увеличивается. Именно этим можно объяснить отрицательные результаты, полученные Dale, не обнаружившего выхода ацетилхолина при прямом раздирании денервированной мышцы собаки.

Подчеркивая значение холинэргической структуры, мы отнюдь не хотим сказать, что этими изменениями исчерпывается весь эволюционный процесс мышечной ткани. При этом следует иметь в виду, что и самые изменения холинорецептивной субстанции не исчерпываются уменьшением ее массы.

В процессе эволюции происходит изменение и хеморецептивных свойств, которые в самом общем виде могут быть охарактеризованы как уточнение хеморецепции, ограничение набора веществ, вызывающих в мышце возбуждающий процесс.

Рецептивная субстанция мышц млекопитающих представляет собой высокодифференцированное образование, и, соответственно этому, ее способность вступать в реакцию ограничивается весьма немногочисленными веществами. Эффективными для нее являются лишь ацетилхолин и никотин. Несколько менее специализированные хеморецепторы тонических мышц реагируют не только на эти яды, но и на ареколин (Гинецинский и Михельсон, 1937). Чем ниже по эволюционной шкале располагаются холинэргические структуры, тем шире набор веществ, которые заслуживают название „холиномиметических“. Так, для парасимпатической иннервированных органов к перечисленным выше ядам прибавляется не только хорошо изученный пилокарпин, но холиномиметическим при известных условиях является бензедрин (Шамарина, 1945 b). В случае сердца круглоротых (Итина, 1943) и висцеральных мышц селахий, само понятие холинэргической структуры делается неопределенным, поскольку адреналин и ацетилхолин оказывают на рецептивную субстанцию совершенно одинаковое действие. И, наконец, для висцеральных и соматических мышц беспозвоночных возбуждателями могут оказаться самые разнообразные алкалоиды, вплоть до атропина, типичного парализующего яда рецептивной субстанции высших животных (Итина, 1939).

Является весьма примечательным, что избирательная чувствительность мышц млекопитающих посредством определенного экспериментального приема может быть изменена на поливалентное отношение к ядам, характерное для примитивной мышечной ткани. Уже одна денервация расширяет набор холиномиметических веществ, и мышца приобретает чувствительность к ареколину (Гинецинский и Михельсон, 1941). Если же денервацию комбинировать с сенсibilизацией животного к белку, то аллергическая альтерация производит в этих условиях полную дезорганизацию рецептивной субстанции. Сенсibilизированная мышца начинает реагировать контрактурой на все холиномиметические яды (эзерин, пилокарпин, ареколин), на симпатомиметические яды (адреналин, эфедрин, бензедрин) и даже на яды, парализующие рецептивную

субстанцию (кураре и атропин) (Адо, Гинединский и Шамарина, 1946). Мы склонны рассматривать этот примечательный факт, следуя воззрениям Л. А. Орбели, согласно которому многие проявления патологического процесса протекают по закономерностям, отражающим историю развития данной ткани. С этой точки зрения хаотическая реакция на яды денервированной и сенсibilизированной к белку мышцы приобретает определенную систему, смысл которой иллюстрирует таблица.

Стадии утраты специализированной чувствительности рецептивной субстанции мышцы млекопитающих

Экспериментальное воздействие	Холиномиметические яды	Филогенетический эквивалент
—	1. Никотин	Мышца млекопитающих
Денервация {	1. Никотин 2. Ареколин	{ Тонические мышцы низших позвоночных
	Те же яды + 3. Эзерин 4. Пилокарпин 5. Бензедрин	{ Парасимпатически иннервированные мышцы позвоночных
Денервация + сенсibilизация к белку . . {	Те же яды + 6. Адреналин 7. Эфедрин	{ Висцеральные мышцы селакхий и круглоротых
	Те же яды + 8. Кураре 9. Атропин	{ Мышцы низших беспозвоночных

Обоснованием для этой системы являются хорошо известные факты сравнительной физиологии и фармакологии, свидетельствующие о том, что избирательная чувствительность к ацетилхолину есть продукт филогенетической смены генераций мышечной ткани. Мы полагаем, что аллергическая альтерация производит в денервированной мышце столь глубокие изменения, что в течение 2—3 недель мышца проходит длинный путь обратной дифференцировки и демонстрирует все потенциальные возможности своей хеморецепции, подавленные закономерностями эволюционного процесса.

Заканчивая свое сообщение, мы можем следующим образом кратко формулировать наши выводы.

В процессе эволюции происходит редукция массы холинэргической субстанции мышечного волокна. В связи с этим физиологическое значение ацетилхолина в мышцах высших позвоночных ограничивается ролью медиатора, передающего возбуждение. У низших позвоночных ацетилхолин, кроме того, имеет и непосредственное значение для формирования сократительного акта.

В процессе эволюции происходит уточнение хеморецептивных свойств мышц и смена поливалентного отношения к химическим раздражителям на строго избирательное.

ЛИТЕРАТУРА

- Адо А. Д., А. Г. Гинецинский и Н. М. Шамарина, Физиол. журн. СССР, 32, 76, 1946.
- Гинецинский А. Г. и Н. И. Михельсон, Усп. совр. биол., 6, № 3, 399, 1937; Изв. АН СССР, сер. биол., № 1, 21, 1943.
- Гинецинский А. Г. и Н. М. Шамарина, Усп. совр. биол., 15, № 3, 233, 1942.
- Итина Н. А., Физиол. журн. СССР, 15, 1938; Материалы по эволюции реактивности мышечной ткани на вегетативные яды. Диссертация. 1939; Бюлл. эксп. биол. и мед., 29, 1941.
- Лейбсон Р. Г., Бюлл. эксп. биол. и мед., 7, № 6, 1939а; Бюлл. эксп. биол. и мед., 7, № 6, 1939 б.
- Михельсон Н. И., Изв. АН СССР, сер. биол., № 1, 13, 1943.
- Орбелаш Л. А., Тр. Физиол. инст. им. акад. И. П. Павлова АН СССР, 1, 1945.
- Ченныкаева Е. Ю., Изв. АН СССР, сер. биол., № 1, 3 и 36, 1943.
- Ченныкаева Е. Ю. и И. М. Шамарина, Изв. АН СССР, сер. биол., № 1, 7, 1943.
- Шамарина Н. М., Изв. АН СССР, сер. биол., № 2, 1943; Тр. Физиол. инст. им. И. П. Павлова, 1, 1945 а; Тр. Физиол. инст. им. И. П. Павлова, 1, 1945 б.
- Dale H., W. Feldberg a. M., Vogt, J. Physiol., 86, 353, 1936.
- Nachmansohn D., J. Physiol., 95, 29, 1933.

CHOLINERGIC STRUCTURE OF THE MUSCLE FIBRE

By A. G. Ginetzinsky

The Pavlov Physiological Institute of the Academy of Sciences of the USSR, Leningrad

О ПРИЛОЖЕНИИ ТЕОРИЙ УПРУГОВЯЗКИХ СРЕД К КРУТИЛЬНЫМ КОЛЕБАНИЯМ МЫШЦ

Г. Ю. Джанелидзе

Кафедра физики Военно-медицинской Академии им. С. М. Кирова

Современное представление о механических свойствах мышцы, очерк которого дан в статье А. В. Лебединского и Н. И. Михельсон (1947), предполагает невозможность описания процессов деформации мышечной ткани простейшим законом связи между напряжениями и деформациями (закон Гука).

Поэтому для построения теории экспериментов, описанных в работе Лебединского и Михельсон, необходимо использовать не теорию упругости, а более общие представления о сплошной среде, обладающей свойствами упругости, вязкости и последействия.

В настоящее время теория деформации подобных сред довольно подробно изложена в специальной литературе (Герасимов, 1938; Ишлинский, 1940; Fromm, 1931; Hohenemser u. Prager 1932; Maxwell, 1867; Tompson I., 1933; Voigt, 1890, и др.). Из многочисленных вариантов мы остановимся на двух типах сред и вкратце рассмотрим их свойства.

1. Среда Voigt. Общее представление о законе ее деформации можно получить из механической модели, изображенной на рис. 1. Модель состоит из поршня, движущегося в цилиндре, наполненном вязкой жидкостью, и параллельно с ним соединенной пружины. При медленных деформациях модель деформируется упруго, ибо сопротивление жидкости пропорционально скорости деформирования. При увеличении скорости деформирования появляются силы вязкости, растущие со скоростью. Пользуясь этой моделью и известной аналогией между крутильными и продольными колебаниями, составим уравнение крутильных колебаний круглого стержня, несущего на свободном конце диск и заделанного другим концом. Обозначим: J_d — момент инерции диска относительно оси стержня; J_0 — момент инерции стержня [относительно той же оси; $c = \frac{\pi R^4}{2} \mu$ — жесткость стержня на кручение; l — длина стержня; η — коэффициент внутреннего трения материала стержня; φ — угол поворота диска. Подсчитаем момент сил вязкости:

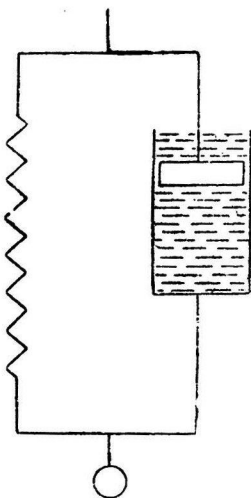


Рис. 1.

$$M_{\dot{\varphi}} = 2\pi \int_0^R (\eta r \dot{\varphi}) r^2 dr = \frac{\pi R^4}{2} \eta \dot{\varphi}, \quad (1)$$

где R — радиус стержня. Тогда уравнение движения стержня будет (μ — модуль сдвига материала стержня):¹

$$\left(J_D + \frac{1}{3} J_0\right) \ddot{\varphi} + \eta \frac{\pi R^4}{2} \dot{\varphi} + \mu \frac{\pi R^4}{2} \varphi = 0, \quad (2)$$

или

$$\ddot{\varphi} + \frac{\eta}{\frac{\rho}{3} + \frac{2J_D}{\pi R^4}} \dot{\varphi} + \frac{\mu}{\frac{\rho}{3} + \frac{2J_D}{\pi R^4}} \varphi = 0. \quad (3)$$

Введем „приведенную“ плотность

$$\rho^* = \frac{\rho}{3} + \frac{2J_D}{\pi R^4},$$

тогда (3) принимает вид:

$$\ddot{\varphi} + \frac{\eta}{\rho^*} \dot{\varphi} + \frac{\mu}{\rho^*} \varphi = 0. \quad (4)$$

Составляем характеристическое уравнение:

$$K^2 + \frac{\eta}{\rho^*} K + \frac{\mu}{\rho^*} = 0,$$

откуда

$$K = -\frac{\eta}{2\rho^*} \pm \sqrt{\frac{\eta^2}{4\rho^{*2}} - \frac{\mu}{\rho^*}}.$$

Если $\frac{\eta^2}{4\rho^{*2}} > \frac{\mu}{\rho^*}$, то решение, удовлетворяющее начальным условиям (при $t=0$, $\varphi=\varphi_0$, $\dot{\varphi}=0$), будет

$$\varphi = \varphi_0 e^{-\frac{\eta}{2\rho^*} t} \operatorname{ch} \nu t, \quad (5)$$

где

$$\nu = \sqrt{\frac{\eta^2}{4\rho^{*2}} - \nu_0^2}; \quad \nu_0^2 = \frac{\mu}{\rho^*}.$$

Если же $\frac{\eta^2}{4\rho^{*2}} < \frac{\mu}{\rho^*}$, то соответствующее решение будет

$$\varphi = \varphi_0 e^{-\frac{\eta}{2\rho^*} t} \cos \nu^* t, \quad (6)$$

где

$$\nu^* = \sqrt{\nu_0^2 - \frac{\eta^2}{4\rho^{*2}}}.$$

2. Среда Maxwell. Характер ее деформации также может быть проиллюстрирован механической моделью (рис. 3). Пружина соединена последовательно с поршнем, помещенным в цилиндр с вязкой жидко-

¹ Мы искусственно сводим более сложную задачу о колебаниях системы с распределенными постоянными к задаче о колебаниях системы с одной степенью свободы. При этом массу стержня все же учитываем, пользуясь так называемым методом Релея.

стью. При быстром растяжении пружины нижний ее конец в силу воздействия сил вязкости отстает, но затем подтягивается, и напряжение пружины ослабевает. Таким образом, система обнаруживает релаксационные свойства. При очень больших вязкостях система ведет себя почти как упругая. Пользуясь прежними обозначениями, составим уравнения движения системы рис. 3. Пусть φ — угол поворота диска, а φ_1 — угол поворота поршня. Тогда уравнения движения системы будут:

а) система „груз на пружине“

$$\left(J_D + \frac{1}{3} J_0\right) \ddot{\varphi} + C(\varphi - \varphi_1) = 0, \quad (7)$$

б) система „поршень“

$$\eta \frac{\pi R^4}{2} \dot{\varphi}_1 + C(\varphi_1 - \varphi) = 0. \quad (8)$$

Исключим из уравнений (7) и (8) величину φ_1 . Для этого про- дифференцируем уравнение (7) по t :

$$\left(J_D + \frac{1}{3} J_0\right) \ddot{\varphi} + C(\dot{\varphi} - \dot{\varphi}_1) = 0,$$

с другой стороны,

$$\left(J_D + \frac{1}{3} J_0\right) \dot{\varphi} = -\eta \frac{\pi R^4}{2} \dot{\varphi}_1,$$

т. е.

$$\left(J_D + \frac{1}{3} J_0\right) \ddot{\varphi} + \frac{2\left(J_D + \frac{1}{3} J_0\right)}{\pi R^4} \frac{C}{\eta} \dot{\varphi} + C\dot{\varphi} = 0$$

или

$$\ddot{\varphi} + \frac{\mu}{\eta} \dot{\varphi} + \frac{\mu}{\rho^*} \varphi = 0.$$

Интегрируя один раз, имеем окончательное уравнение движения

$$\dot{\varphi} + \frac{\mu}{\eta} \varphi + \frac{\mu}{\rho^*} \varphi = C_1$$

(константу C_1 можно не учитывать, включая ее в φ).

Тогда интеграл уравнения

$$\ddot{\varphi} + \frac{\mu}{\eta} \dot{\varphi} + \frac{\mu}{\rho^*} \varphi = 0$$

будет (начальные условия $t=0$, $\varphi=\varphi_0$, $\dot{\varphi}=0$) при $\frac{\mu^2}{4\eta^2} > \frac{\mu}{\rho^*}$

$$\varphi = \varphi_0 e^{-\frac{\mu}{2\eta} t} \operatorname{ch} \sqrt{\frac{\mu^2}{4\eta^2} - \frac{\mu}{\rho^*}} t, \quad (9)$$

а при $\frac{\mu^2}{4\eta^2} < \frac{\mu}{\rho^*}$

$$\varphi = \varphi_0 e^{-\frac{\mu}{2\eta} t} \cos \sqrt{\frac{\mu}{\rho^*} - \frac{\mu^2}{4\eta^2}} t. \quad (10)$$

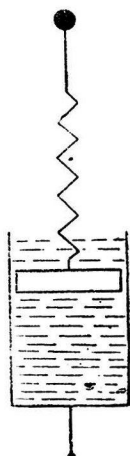


Рис. 3.

Сопоставим теперь результаты, получаемые по обеим теориям. Сравнение формул (5) и (6) с (9) и (10) показывает, что в обоих случаях возможны и затухающие гармонические колебания и аperiodические движения. Заметим еще, что характер зависимости решений от коэффициента вязкости совершенно различен у материалов, подчиняющихся законам Voigt и Maxwell. В заключение приведем формулы, служащие для определения логарифмического декремента δ и вычисления величины коэффициента внутреннего трения η .

Среда Voigt:

$$\delta = \frac{\eta}{2\rho} T$$

$$T = \frac{2\pi}{\sqrt{v_0^2 - \frac{\eta^2}{4\rho^2}}}$$

Среда Maxwell:

$$\delta = \frac{\mu}{2\eta} T$$

$$T = \frac{2\pi}{\sqrt{v_0^2 - \frac{\mu^2}{4\eta^2}}}$$

$$v_0^2 = \frac{\mu}{\rho^*},$$

$$\rho^* = \frac{\rho}{3} + \frac{2J_D}{\pi R^4}.$$

Эти формулы и были использованы для численных расчетов в работе Лебединского и Михельсон.¹

ЛИТЕРАТУРА

- Герасимов А. Н., Прикл. мат. и мех., 1, № 4, 493, 1938.
 Ишлинский А. Ю., Прикл. мат. и мех., 4, 1, 79, 1940.
 Лебединский А. В. и Н. И. Михельсон, в этом номере „Физиологического журнала СССР“.
 Fromm H., Handb. d. physikal. u. techn. Mech., 4, 1931. (Содержит подробную библиографию вопроса).
 Hohenemser K. u. W. Prager, Zschr. f. angew. Math. u. Mech., 12, H. 4, 1932.
 Maxwell C., Philos. Trans. Roy. Soc., London, 157, P. I, 1867. Voigt W., Abh. d. Math. Klasse d. Königl. Ges. d. Wiss., Göttingen, 36, 1, 1890.
 Thompson I., Philos. Trans. Roy. Soc., London, Ser. A, 237, 339, 1933.
 Voigt W., Abh. d. Math. Klasse d. Königl. Ges. d. Wiss., Göttingen, 36, 1, 1890.

APPLICATION OF THE THEORY OF VISCO-ELASTIC MEDIUMS TO THE TORSIONAL VIBRATIONS OF MUSCLES

By G. Djanelidze

Chair of Physics of the Kirov Military Medical Academy, Leningrad

¹ Рассмотренные в настоящей заметке с помощью модельных представлений задачи решены нами и в строгой постановке, исходя из уравнений колебаний соответствующих систем с распределенными массами. Это решение (содержащееся для среды Voigt'a в работе Герасимова, 1938) будет приведено в другом месте.

О МЕХАНИЗМЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ И ВЗАИМООТНОШЕНИЙ АФФЕРЕНТНЫХ СИСТЕМ

Л. Т. Загорюлько

Физиологический институт им. акад. И. П. Павлова Академии Наук СССР

Учение об интрацентральной взаимодействии и взаимоотношении афферентных систем, как оно сформулировано акад. Л. А. Орбели, является универсальным принципом деятельности органов чувств. По учению Л. А. Орбели, „речь идет о том, что два различных качественно и сосуществующих одновременно возбуждения взаимно друг друга не допускают к дальнейшему проявлению, но основные процессы являются самостоятельно протекающими, и когда одно из взаимодействующих устраняется, другое остается в полной силе и находит себе внешнее проявление“ (1934). Всякое ощущение есть чрезвычайно сложный координационный акт, в осуществлении которого принимают участие не только элементы данной афферентной системы, но оказывают существенное на него влияние и процессы, текущие в афферентных системах других модальностей. С этой точки зрения принцип взаимоотношения афферентных систем отражает физиологические механизмы координационного акта в чувствительной области коры головного мозга человека. „Мы часто подвергаемся действию огромной массы раздражителей внешнего мира. Из них воспринимается субъективно только ограниченный круг явлений, а все остальные являются скрытыми. Но из этого не следует, что эти, в данный момент субъективно не воспринимаемые явления не влияют на динамику нервных процессов. При внезапном изменении условий можно субъективно воспринять такие картины, которые на первый взгляд для непосвященного человека являются неожиданностью“ (Орбели, 1946).

Таким образом, интересующие нас вопросы взаимодействия афферентных систем приобретают значение не только для физиолога, изучающего деятельность органов чувств и центральной нервной системы, но также для невропатолога, психолога и психиатра. С этой точки зрения именно во взаимодействии афферентных систем надо искать физиологическую основу тех процессов, которые составляют сущность сознательного и подсознательного с точки зрения психолога.

Всестороннее и систематическое изучение взаимоотношений афферентных систем различных модальностей позволит, до некоторой степени, объяснить сложность интегративной функции головного мозга, осуществляемой на различных его уровнях. Можно представить, что взаимодействие на различных уровнях нервных образований афферент-

ных систем будет протекать по разному. Здесь, вероятно, надо искать физиологическую разгадку механизмов, осуществляющих взаимоотношение между высшими и низшими центрами головного мозга человека.

Субъективно это может быть представлено как взаимодействие между реакциями, воспринимаемыми нами в виде ощущения и неоощуаемыми, как это имеет место, напримр, при изучении зрительного последовательного образа Геринга в работе Orbeli и Dittler (1910).

В настоящей работе мы изучали течение зрительных последовательных образов Геринга и Пуркинье под влиянием раздражения слуховой афферентной системы. При этом, в зависимости от действия звукового раздражения, необходимо различать несколько состояний активности слуховой системы.

Действие звука на орган слуха сопровождается, во-первых, качественно определенным слуховым ощущением, характерным для данного раздражения, во-вторых, развитием в последствии слуховых последовательных ощущений, далеко не отражающих ни качественную, ни количественную стороны реального раздражения, и, в-третьих, отдаленными в последствии реакциями слуховой системы, субъективное восприятие которых совершенно отсутствует.

Зрительный последовательный образ Геринга мы изучали в момент действия звукового раздражения, во время развития слухового последовательного ощущения и в более отдаленном последствии, а образ Пуркинье — только во время действия звукового раздражения в контрольных условиях опыта и при изменении функционального состояния центральной нервной системы действием кофеина и стрихнина.

МЕТОДИКА

Наблюдение зрительного последовательного образа Геринга осуществлялось по методу Hering (1909), Dittler и Eisenmeier (1909), Orbeli и Dittler (1910), известному как Dreibildmethode или Dreibildphenomen. В качестве источника звука для раздражения уха служил генератор звуковых частот. Раздражение производилось моноаурально — 500 кол./сек., 90 дб.

Время развития образа Геринга определяли на 20—30 сек. действия звукового раздражения, затем во время развития слухового последовательного ощущения и в более отдаленном последствии. Наблюдения образа велись монокулярно в затемненной комнате.

Образ Пуркинье получали с помощью неподвижного светового раздражения длительностью 0,04 сек. и яркостью 0,75 св. Наблюдения велись бинокулярно, глаза находились на расстоянии 30 см от объекта наблюдения (отверстие в 30 мм) и фиксировались фиксационной точкой. Начало звукового и светового раздражений производились одновременно: действие звука продолжалось до полного затухания последовательного образа Пуркинье.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

А. Образ Геринга

Результаты наших контрольных опытов совпадают с полученными ранее Dittler и Eisenmeier (1909), Orbeli и Dittler (1910), Fröhlich (1921), Bayer (1926). Время развития образа Геринга от красно-желтого больше, чем от зелено-синего. Цвет образа был всегда одноименным с цветом раздражающих щелей. При применении дополнительных цветов раздражающих щелей средний образ (сложный — результат взаимодействия первого положительного образа Геринга и второй реальной щели) чаще

был серый (бесцветный), а третий — чистый последовательный образ Геринга всегда имел одинаковую окраску со второй реальной щелью, как в опытах Orbeli и Dittler (1910).

Результаты наших опытов показывают определенное изменение времени развития образа Геринга во время действия звукового раздражения и при взаимоотношении со слуховыми последовательными ощущениями и реакциями (табл. 1).

Таблица 1

Течение образа Геринга во время звукового раздражения, слухового последовательного ощущения и в последствии

Условия наблюдения	Изменение времени развития образа Геринга										Общее количество
	увеличение		уменьше- ние		без изме- нения		не- известно		исчез		
	количе- ство	%	количе- ство	%	количе- ство	%	количе- ство	%	количе- ство	%	
Контроль	Отмечается постоянство										102
Во время звуко- вого раздраже- ния	4	4	15	15	69	68	19	18	1	0,9	102
Во время слухо- вого последова- тельного ощу- щения	3	3	44	43	29	23	23	22,5	3	2,9	102
В последствии .	2	2	25	26	56	57	10	10	2	2	95

В контрольных условиях время развития образа остается более или менее постоянным в течение всего опыта для каждого испытуемого.

Время развития образа Геринга во время действия звукового раздражения остается без изменений в 68%, испытывает уменьшение в 15% и увеличивается в 4%; на фоне течения слухового последовательного ощущения оно претерпевает уменьшение в 43%, увеличение в 3%, остается без изменений в 28% и не измерено в 22%; на первой минуте после прекращения слухового последовательного ощущения (в последствии) время развития образа остается без изменений в 57%, испытывает уменьшение в 25% и увеличение в 2%.

Таким образом, опыты показывают определенное влияние изменения функционального состояния слуховой афферентной системы на течение первого положительного зрительного последовательного образа Геринга.

Однако это влияние протекает по разному во время действия звукового раздражения и в последствии. Интенсивность изменения функционального состояния слуховой афферентной системы нарастает и, вероятно,

достигает максимума в момент развития слухового последовательного ощущения, а затем спадает. И действительно, последовательный образ Геринга максимально изменяется во время развития слухового последовательного ощущения, меньше в последствии и минимально во время действия звукового раздражения.

При рассмотрении табл. 2 видно, что первый образ — ощущение первой реальной световой щели, при всех условиях опыта не претерпевает существенных изменений; второй образ — ощущение, возникающее в результате взаимодействия между второй реальной щелью и следовой реакцией от первой, оказывается, испытывает наибольшее изменение. В контрольных условиях опыта образ в 52% является бесцветным

Таблица 2

Изменение качества ощущения явления трех образов во время звукового раздражения, слухового последовательного ощущения и в последствии

Условия наблюдения	Контроль			Во время звукового раздражения			Во время слухового последовательного ощущения			В последствии		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Образы	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Цветные ощущения { колич. наблюд. %	86 100	38 48	84 100	83 98.8	31 36	85 99	85 99	32 37	77 96	85 100	34 41	72 93
Бесцветные ощущения { колич. наблюд. %	— —	48 52	1 1.2	— —	55 64	1 1.2	1 1.2	54 63	3 4	— —	41 52	6 7
Доминирование	100%			100%			97%			97%		

и в 48% цветным; такое же отношение имеет место и в последствии: 52% бесцветных и 48% цветных. Во время действия звукового раздражения этот сложный образ испытывает определенное изменение, выражающееся в увеличении количества наблюдений (64%) бесцветных и в уменьшении (30%) цветовых ощущений. Такое же отношение цветовых и бесцветных образов имеет место и во время развития слуховых последовательных ощущений: 63% бесцветных и 37% цветовых. Сложное зрительное ощущение, возникающее в результате взаимоотношения реального и последовательного образов, испытывает наибольшее качественное изменение в процессе изменения функционального состояния слуховой афферентной системы, вызванного непосредственным действием звукового раздражения и в течение развития слухового последовательного ощущения.

Однако если учитывать время развития образа Геринга, то оказывается, что изменение функционального состояния слуховой афферентной системы не прекращает своего влияния в момент выключения звукового

раздражения, а наоборот, его эффект гораздо больше выражен в последствии, чем во время непосредственного раздражения уха: уменьшение времени развития образа Геринга в последствии имеет место в 26%, а на фоне звукового раздражения — только в 14.7%.

В специальных опытах нам удалось показать определенную зависимость влияния образа Геринга от длительности действия звукового раздражения одной и той же его интенсивности: наибольшее изменение в течении образа Геринга наступает при действии звука от 40 сек. и больше.

На основании опытов Араповой и Клаас (1940, 1946) известно, что именно в этих условиях звукового раздражения легче всего развивается второе слуховое последовательное ощущение и наступает изменение в течении образа Пуркинье в опытах Нарикашвили (1944).

Чрезвычайно существенным фактом, выступившим в наших опытах, является изменение последовательного образа Геринга в отдаленном последствии, когда субъективно не воспринимается никаких слуховых ощущений, и, таким образом, об изменении функционального состояния слуховой афферентной системы мы судим по влиянию, которое испытывает образ Геринга.

Следовательно, эти данные еще раз подтверждают существенную роль в формировании наших зрительных ощущений процессов, текущих в различных отделах нервных образований, например слуховой афферентной системы.

Б. Образ Пуркинье. Контрольные условия опыта

Опыты в количестве 49 проведены на 6 испытуемых. Результаты опытов представлены на рис. 1.

На кривых изображены средние величины, минимальные и максимальные отклонения от них из всех опытов для каждого испытуемого: первое определение — в момент действия звукового раздражения, второе и третье — на 5-й и 10-й минутах после его прекращения; верхние кривые — длительности образа, нижние — скрытое время его развития.

При рассмотрении кривых необходимо, прежде всего, отметить, что течение образа Пуркинье во время действия звукового раздражения у разных испытуемых развивается неодинаково. Так, например, у испытуемого М. М. О. средняя длительность образа Пуркинье в момент действия звука для всех четырех громкостей остается неизменной. Правда, необходимо отметить некоторое увеличение максимальных величин и уменьшение минимальных для громкостей в 60 и 90 дб. Скрытое время развития образа не испытывает существенных изменений. У Т. М. И. в этих условиях опыта удается отметить изменение в течении образа Пуркинье: 20 и 40 дб не вызывают особых изменений, раздражение 60 и 90 дб сопровождается заметным увеличением средней длительности образа, это увеличение сохраняется и в последствии. Расхождение между максимальными и минимальными величинами увеличивается. Скрытое время развития образа и у этого наблюдателя не испытывает существенных изменений. У испытуемых З. Д. М. и Л. Н. Ч. наиболее отчетливые изменения развиваются при раздражении 20 и 40 дб; 60 и 90 дб не вызывают столь заметных изменений длительности образа Пуркинье.

У Е. А. П. раздражение 20, 40 и 60 дб вызывает значительное увеличение средней длительности образа, которое почти не имеет места

в последствии; раздражение 90 дБ сопровождается незначительным увеличением длительности в момент раздражения и, как-будто, некоторым уменьшением в последствии. У Л. С. Д. удается отметить заметное увеличение длительности образа Пуркинье во время действия всех четырех громкостей: однако наибольшее увеличение имеет

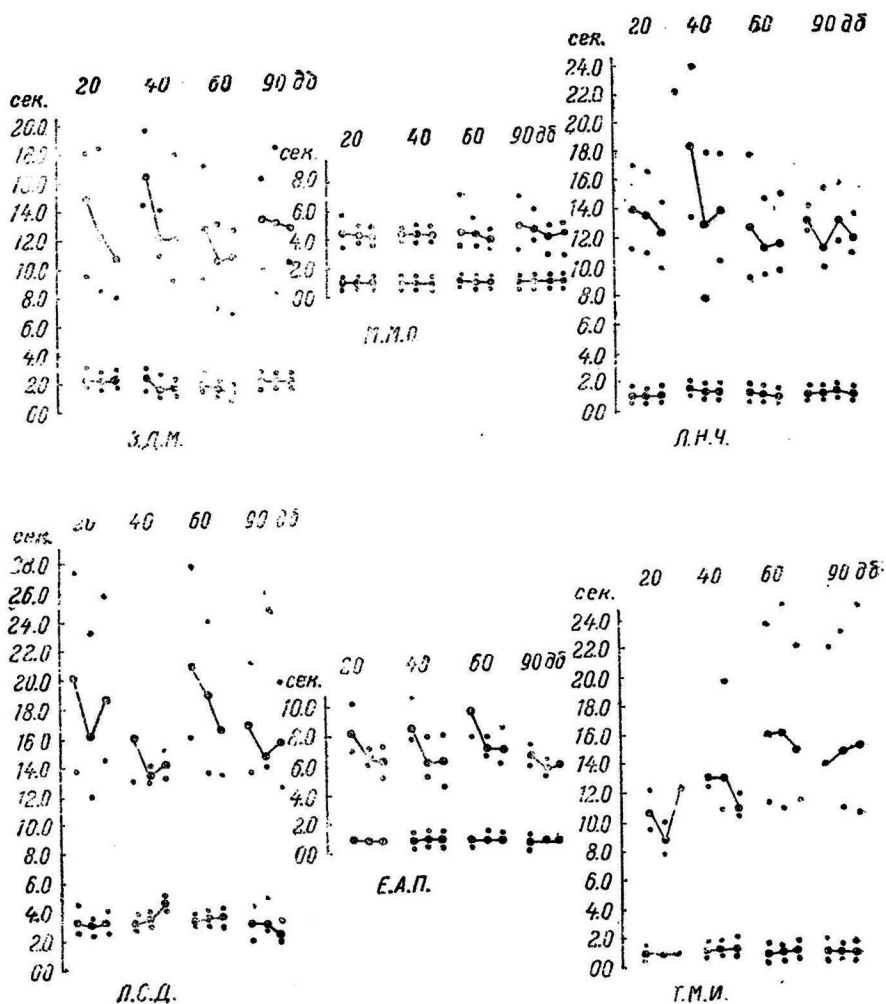


Рис. 1. Влияние звукового раздражения на течение образа Пуркинье. По оси абсцисс — время в секундах; остальные объяснения смотри в тексте.

место при действии 20 и 40 дБ и наименьшее — при 40 и 90 дБ. Скрытое время развития образа не испытывает столь характерных изменений.

Одновременно с изменением длительности течения образа под влиянием звукового раздражения отмечается изменение и качества ощущения: у испытуемого М. М. О. образ приобретает розовый оттенок (вместо обычного серо-голубого), у Л. С. Д. — иногда желтый, у остальных — увеличение цветовой насыщенности образа или яркости.

Влияние кофеина и звукового раздражения. На 6 испытуемых проведено 57 опытов. За 5—10 мин. до начала опыта испытуемый принимал в желатиновой капсуле чистый кофеин (от 50 до 200 мг). Результаты опытов представлены на кривых рис. 2.

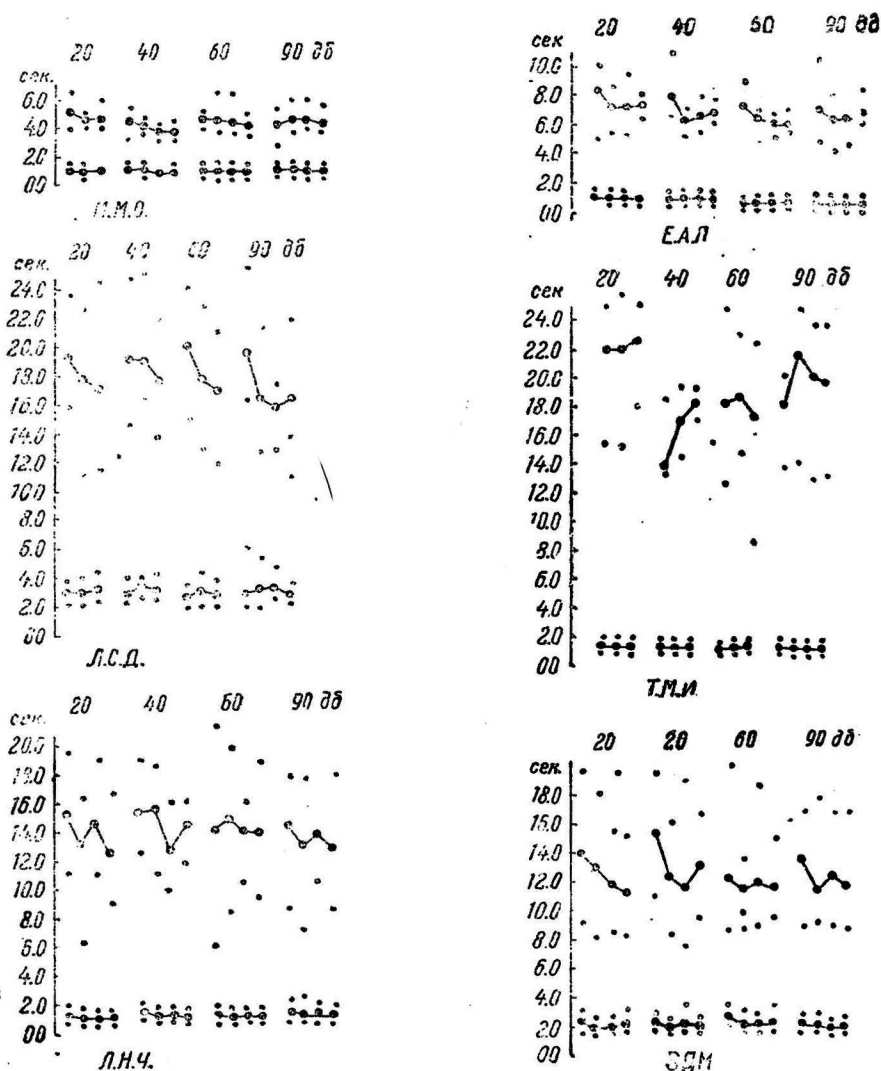


Рис. 2. Влияние звукового раздражения и кофеина на течение образа Пуркинье. Обозначения те же, что на рис. 1.

На кривых нанесены средние величины скрытого времени развития образа Пуркинье (нижние кривые) и длительности его течения (верхние кривые), и максимальные и минимальные от них отклонения.

Прежде всего необходимо отметить отчетливое увеличение длительности течения образа после приема кофеина. Правда, и после приема кофеина сохраняются характерные индивидуальные особенности течения последовательного образа. Однако у всех испытуемых уже не удастся отметить такого значительного увеличения средней длительности образа

в момент звукового раздражения. При рассмотрении кривых для каждого испытуемого и при сопоставлении их с контрольными удается легко отметить их различие. Так, например, у М. М. О. и после приема кофеина не удается отметить влияния звукового раздражения на длительность течения образа Пуркинье; у Е. А. П. при некотором увеличении длительности образа, развившемся вследствие приема кофеина, действие звукового раздражения уже не сопровождается таким влиянием, как это имело место в контрольных условиях опыта. Наиболее отчетливое влияние оказывает 20 и 40 дб; в то время как в контрольных условиях опыта — 60 дб. У З. Д. М. и Л. Н. Ч. наступает увеличение длительности образа после приема кофеина и на этом фоне уменьшение эффектов звукового раздражения; при этом сохраняется влияние тех же громкостей (20 и 40 дб), что и в контрольных условиях опыта. Действие кофеина вызывает особенно значительное изменение функционального состояния центральной нервной системы у испытуемых Л. С. Д. и Т. М. И.: у обоих наблюдателей имеет место увеличение длительности течения образа Пуркинье. Действие звукового раздражения в этих условиях опыта оказывает относительно меньшее влияние на длительность течения последовательного ощущения. У Л. С. Д., кроме того, после приема кофеина произошло почти полное выравнивание влияний разных громкостей по сравнению с контрольной серией опытов. У Т. М. И. оказываются наиболее эффективными громкости в 20 и 90 дб, а в условиях контрольной серии — 60 и 90 дб. И, кроме того, влияние звукового раздражения не ограничивается только моментом действия звука, но распространяется еще на довольно длительное время в последствии.

В этот период наблюдается изменение функционального состояния зрительной афферентной системы, как и в контрольных условиях опыта, что было изучено в специальных опытах Нарикашвили (1944). Таким образом, под влиянием кофеина усиливаются влияния звукового раздражения. При этом не удается наблюдать особых новых эффектов, специфических только для состояния, вызванного действием кофеина и звука: действие звукового раздражения имеет то же направление, что и в контрольных условиях опыта, но только оно выражено сильнее.

Влияние стрихнина и звукового раздражения. При проведении опытов со стрихнином мы исходили из предположения об усилении процессов иррадиации возбуждения в ц. н. с. Если это предположение правильно, то можно было ожидать, что в наших условиях взаимоотношение слуховой и зрительной афферентных систем под влиянием стрихнина должно обнаружить усиление эффектов звукового раздражения. С этой целью на двух испытуемых с наименьшей длительностью образа Пуркинье (при этом у М. М. О. действие звукового раздражения ни в контрольных условиях опыта, ни под влиянием кофеина не сопровождается изменением течения последовательного образа) провели опыты влияния звуковых раздражений после подкожной инъекции стрихнина (0.002 — 1 мл Strychn. nitr.).

На кривых рис. 3 изображены средние значения и максимальные и минимальные от них отклонения длительности образа (верхние кривые) и скрытого времени его развития (нижние кривые).

Прежде всего необходимо отметить, что в результате действия стрихнина произошло увеличение продолжительности образа Пуркинье. Действие звукового раздражения после инъекции стрихнина сопровождается еще большим увеличением длительности течения образа Пуркинье у обоих испытуемых и некоторым уменьшением скрытого времени раз-

вития у испытуемого Е. А. П. Особенно интересно это изменение течения образа у испытуемого М. М. О., у которого нам не удалось наблюдать изменений в двух первых сериях опытов. Это увеличение имеет место при действии громкостей в 40, 60 и 90 дб. Кроме того, удается отметить значительное последствие, во время которого длительность образа уменьшается после звуков в 60 и 90 дб. и увеличивается после 40 дб. Максимальное отклонение величины длительности при этом превышает больше чем в два раза длительность в контрольных условиях опыта.

У испытуемого Е. А. П. действие всех четырех громкостей вызывает увеличение длительности течения образа, но более отчетливое влияние оказывают 20 и 40 дб без последствия, в то время как 60 и 90 дб сопровождаются и последствием.

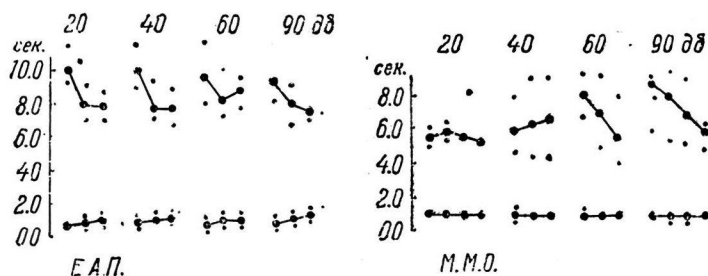


Рис. 3. Влияние звукового раздражения и стрихнина на течение образа Пуркинье. Обозначения те же, что на рис. 1.

Испытуемый М. М. О. через 40—50 мин. после инъекции стрихнина отмечает кажущееся увеличение длительности образа: через 1 ч. 20 мин. развиваются две волны последовательного ощущения, каждая из которых равняется длительности контрольного образа, и через 2 ч. 20 мин. образ приобретает розовый оттенок; через 6 ч. после инъекции образ Пуркинье все еще розового и желтого оттенков и в то же самое время еще отчетливее выступает двухфазность течения последовательного ощущения. Через 24 ч. после инъекции стрихнина у М. М. О. качественная характеристика образа Пуркинье приобретает свои обычные черты и исчезает его двухфазное течение. У испытуемого Е. А. П. действие стрихнина обнаруживается уже через час и имеет место еще через 24 ч.

В отличие от М. М. О. у Е. А. П. усиливается светлотная составляющая образа. Таким образом, на основании наших опытов с действием звукового раздражения на течение последовательного образа Пуркинье после инъекции стрихнина удается отметить значительный эффект, выражающийся в изменении качества ощущения образа, в увеличении его длительности и частично в уменьшении скрытого времени развития (последнее имеет место только у Е. А. П.).

Синэстезии. Чрезвычайно наглядно интрацентральный характер взаимоотношения афферентных систем проявляется в форме синэстезий. Явление синэстезии состоит в том, что в ответ на адекватное раздражение одного органа чувств возникает не только специфическое для данного органа чувств ощущение, но ему сопутствует еще и второе, иной модальности ощущение. Начиная с работ Kaiser (1881), Nussbaumer (1873), Hilbert (1884) и др., до настоящего времени накопился большой

фактический и литературный материал, касающийся сопутствующих ощущений или синэстезий. Изучалось, главным образом, возникновение зрительных ощущений под влиянием адекватных раздражений различных органов чувств.

Так, например, Jäell (1910) описывает цветовые ощущения при тактильных раздражениях, Hilbert (1884, 1897), Féré (1891), Eberson (1897), Downey (1911, 1911a) — при вкусовых; Hilbert (1884), Donath (1922) — при обонятельных раздражениях. Возникновению зрительных ощущений под влиянием звуковых раздражений посвящено около 600 исследований, начиная с работ Kaiser (1881), Galton (1880), Bleuler и Lehman (1881), Quinke (1890), Calking (1893), Krohn (1893), Binet (1894), Hilbert (1897), Langenbeck (1913), Myers (1911, 1914—1915), Bleuler (1913), Lenzberg (1923), Argelander (1927), Hollingworth и Weischer (1939), Riggs и Karwoski (1935), Howels (1944) и др.

Эти авторы изучали зависимость зрительных ощущений от высоты и громкости звуковых раздражений различных музыкальных инструментов и других источников звуков.

В феврале—апреле 1941 г. мы наблюдали случай синэстезии.

З. А. А. — женщина, 1907 г. рождения; имеет высшее образование. Брат композитор. Музыка не вызывает зрительных ощущений. Человеческие голоса окрашиваются в определенные тона: «пискявый» детский голос — неизменно бледно-голубой, бас — темнокоричневый. Были испытаны 100, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 8000 и 10000 пер./сек., начиная от 20 до 100 дб. над порогом всегда длительностью в течение 1 мин.

Результаты опытов представлены на рис. 4.

На оси абсцисс нанесено время в секундах; на оси ординат — громкости в дб (справа) раздражающих частот (слева). Сплошными линиями нанесено время течения зрительных синэстетических ощущений; пунктирными — слуховые последовательные ощущения. Вертикальными стрелками обозначено начало и окончание действия звукового раздражения, а горизонтальными — отсутствие точного начала и окончания ощущения.

Результаты опытов показывают, что действие всех перечисленных звуковых раздражений сопровождается развитием синэстетических ощущений, которые, как правило, имеют определенный цветовой оттенок: преобладают бледно-малиновые, -зеленые, -желтые, -голубые полосы над бесцветными. Эти ощущения возникают после некоторого скрытого времени развития, длительность которого тем меньше, чем больше громкость раздражающего звука. Создается впечатление, что при одной и той же громкости звуковых раздражений, но при разных частотах, скрытое время тем меньше, чем больше частота. В большинстве опытов зрительные ощущения продолжают до конца действия звукового раздражения и по прекращении последнего тоже исчезают. Но в некоторых опытах, когда применяются большие громкости раздражающего звука, зрительные ощущения имеют место и после прекращения звуковых раздражений. В одних случаях они продолжают без перерыва, а в других — возникают через некоторое время после прекращения звукового раздражения и первой волны зрительных ощущений, в виде второй, а иногда и третьей волны зрительных ощущений, отделенных друг от друга интервалом времени, в течение которого отсутствуют зрительные ощущения.

Вторые и третьи волны зрительных ощущений мы бы назвали синэстетическими зрительными последовательными образами, которые, как правило, возникают при действии больших громкостей, начиная от 60 дб и больше, в то время как во время действия звука зрительные ощущения возникают уже при раздражении 20 дб.

Анализируя наши опыты, необходимо отметить, что вторые волны (и третьи) развиваются на фоне слуховых последовательных ощущений, но не всегда последние сопровождаются зрительными явлениями. И, кроме того, иногда вторые волны зрительных реакций имеют большую длительность, чем слуховые последовательные ощущения. Однако, несмотря на отсутствие полного параллелизма в развитии последова-

тельных слуховых и последовательных синэстетических зрительных образов, последние отражают изменение функционального состояния зрительной (афферентной) системы, развивающееся под влиянием реально протекающих в слуховой системе процессов и последовательных в ней реакций. Совершенно по-особому протекают зрительные ощущения при действии 10 000 пер./сек. Зрительные ощущения имеют место только

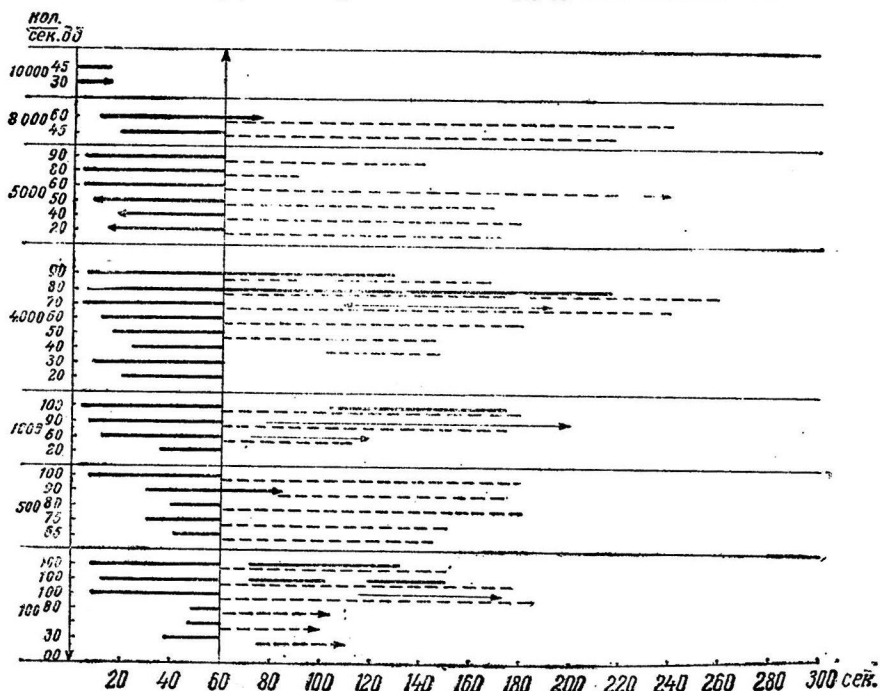


Рис. 4. Развитие зрительных ощущений (синэстезии). На оси абсцисс обозначено время в секундах; на оси ординат — частоты (в пер./сек.) и громкости (в дБ). Вертикальными стрелками отмечено начало и окончание звукового раздражения (0 и 60 сек.). Сплошные горизонтальные линии — зрительные ощущения; пунктирные — слуховые последовательные ощущения; горизонтальные стрелки означают не точное начало и окончание ощущения.

в первые секунды действия этой частоты, когда субъективно она воспринимается как тон, после чего развивается ощущение только шума, которое сопровождается исчезновением зрительных ощущений задолго до прекращения действия звука.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На основании наших опытов мы еще не в состоянии ответить на вопрос о сущности физиологических механизмов взаимодействия между зрительной и слуховой афферентными системами.

Уменьшение времени развития образа Геринга под влиянием звукового раздражения, слухового последовательного ощущения и последовательных действий мы склонны рассматривать как увеличение скорости течения процессов в зрительной системе; наоборот, увеличение времени развития образа указывает на замедление этих процессов. Первое явление — уменьшение времени развития образа — можно объяснить увеличением функциональной подвижности нервной системы, а второе — увеличение

времени развития образа — отражает уменьшение функциональной подвижности или увеличение инертности нервных процессов зрительной афферентной системы. Изменение качества ощущения образа Геринга отражает влияние функционального состояния, развивающегося в высших корковых образованиях зрительной системы. Чрезвычайно существенным является изменение образа Геринга в отдаленном последствии, когда субъективно не воспринимается никаких слуховых ощущений и об изменении функционального состояния слуховой афферентной системы мы судим по влиянию, которое испытывает зрительный образ Геринга.

Наши данные мы склонны рассматривать с точки зрения распространения импульсов возбуждения из центров одной афферентной системы на центры другой. С этой точки зрения стрихнин облегчает процесс иррадиации возбуждения из слуховой системы, захватывая при этом центры и проводящие пути зрительной. Сравнительная оценка влияний кофеина и стрихнина на течение образа Пуркинье при действии звукового раздражения позволяет сделать вывод, что место приложения действия этих веществ, вероятно, различно. Кофеин, повидимому, оказывает влияние только на высшие корковые процессы (мы не останавливаемся на его вегетативных эффектах), в то время как стрихнин своим влиянием охватывает все нервные образования, обладающие синаптическими связями, в том числе и корковые. Поэтому влияние последнего сильнее. Вполне допустимо, что взаимодействие между слуховой и зрительной афферентными системами происходит на различных уровнях нервных образований. Именно поэтому действие звукового раздражения на фоне стрихнина проявляется сильнее за счет этого генерализованного изменения функционального состояния центральной нервной системы. И, кроме того, вполне вероятно, что в процесс взаимодействия вовлекаются механизмы: а) индукционных отношений, б) доминантных течений возбуждательного процесса в чувствительной сфере и в симпатической иннервации; все эти физиологические механизмы в наших условиях опыта вызывают увеличение длительности течения образа Пуркинье. В случае действия звуковых раздражений достаточной громкости наступает чрезвычайно сильное изменение функционального состояния слуховой афферентной системы, которое сопровождается развитием и возникновением целого ряда последовательных слуховых реакций, протекающих на различных уровнях нервных образований этой системы. В одних случаях эти реакции сопровождаются развитием субъективно воспринимаемых последовательных ощущений, и происходят они, вероятно, и в высших корковых образованиях. В других — эти реакции субъективно не воспринимаются, но оказывают влияние на течение физиологических процессов в других системах и развиваться они, вероятно, в более низших подкорковых образованиях с обязательным вовлечением и высших симпатических центров, осуществляющих подкорковые реакции слуховой афферентной системы. Следовательно, нам удалось представить некоторые новые данные о взаимоотношении афферентных систем разных модальностей и показать, что они происходят на разных уровнях центральных образований афферентных систем. В одних случаях в обеих системах имеет место субъективное восприятие реакции в виде ощущения, а в других — мы судим о взаимодействии только по изменению зрительных ощущений, а слуховые реакции оказываются субъективно не воспринимаемыми.

В настоящее время мы еще не обладаем достаточными фактическими данными для объяснения физиологических механизмов, обеспечивающих явление синестезии. С нашей точки зрения явление сопутствующих ощущений или синестезий есть проявление нарушения координационных отношений, сложившихся в афферентных системах благодаря наличию

их взаимодействия. Эти дискоординации в деятельности той или иной афферентной системы проявляются в беспорядочной ее реактивности на любые неспецифические импульсы, приходящие в ее центры. Так же как деафферентация задней конечности собаки в опыте Кунстман и Орбели (1924) вызывает дискоординацию двигательного акта, выражающуюся в синкинэзии этой конечности вследствие отсутствия способности к торможению приходящих из дыхательного центра неспецифических импульсов, так, вероятно, какие-то, нам ближе не известные процессы в афферентной системе приводят к нарушению координационного акта в ней, в результате которого возникают сопутствующие ощущения или синестезии.

В обычных условиях нормальной деятельности органов чувств явление синестезии не имеет места. Следовательно, можно предполагать, что процессы взаимоотношений афферентных систем в нормальных условиях деятельности проявляются не только во взаимном усилении, но также и во взаимном торможении, в уравнивании, в способности упрятывать активное состояние. И в то же время нарушение процессов взаимоотношения афферентных систем (координационного акта) приводит к тому, что та или иная афферентная система или все вместе взятые начинают реагировать специфической деятельностью (ощущением) при действии адекватного раздражения только на одну из них. Именно с этой точки зрения синестезии представляют крайний, почти патологический тип взаимоотношений афферентных систем различных модальностей, когда почти исчезает выработанный координационный акт в афферентной системе. Отличие физиологических взаимоотношений афферентных систем от синестезии заключается в том, что слуховые действительные и последовательные реакции не вызывают специфической деятельности в зрительной системе: последовательные реакции испытывают влияние действительных только в виде изменения своего функционального состояния, выражающегося или в усилении или в торможении специфической для нее деятельности. Отличие синестезии от обычного взаимоотношения афферентных систем сводится к тому, что в одной из афферентных систем возникает специфическое для нее состояние деятельности (ощущение) под влиянием адекватных раздражений другой системы. К сожалению, мы еще не в состоянии ответить на вопрос, когда обычное взаимоотношение афферентных систем может превратиться в синестетическую форму деятельности или как воздействовать в случае синестезии, чтобы получить физиологическое взаимоотношение.

Нам пока еще не известно то звено в общей цепи физиологических механизмов, осуществляющих взаимодействие афферентных систем, — координационный акт в сенсорной сфере, разрыв которого может повести к развитию явлений синестезии.

ВЫВОДЫ

Изучалось течение зрительных последовательных образов Геринга и Пуркинью при условии взаимоотношения афферентных систем.

Моноауральное действие звукового раздражения сопровождается изменением функционального состояния слуховой афферентной системы, которое оказывает существенное влияние на течение первого положительного зрительного последовательного образа Геринга.

1. Действие звукового раздражения очень часто сопровождается укорочением времени развития образа, увеличением яркости и размеров образа Геринга; раньше всего эти изменения происходят со вторым

сложным образом в явлении трех образов, значительно чаще отмечается его обесцвечивание.

2. Во время слухового последовательного ощущения (образа) укорочение времени развития образа Геринга происходит в три раза чаще, чем во время звукового раздражения; точно так же, по сравнению с контрольными условиями опыта, возрастает обесцвечивание второго смешанного образа; образ Геринга часто увеличивает свою яркость и размеры.

3. В начале и в конце звукового раздражения образ Геринга часто кратковременно исчезает.

4. Изменение образа Геринга имеет место и после прекращения слуховых последовательных ощущений, в отдаленном последствии (до 6 мин. после прекращения действия звука). В формировании зрительных последовательных ощущений существенную роль играют процессы, текущие в низших, не корковых образованиях слуховой афферентной системы, которые субъективно нами не воспринимаются.

5. Во время действия звукового раздражения (1000 пер./сек., 20, 40, 60 и 90 дб) у 5 и 6 испытуемых наступает увеличение длительности образа Пуркинье; у одного — этот образ существенно не изменяется. Скрытое время развития образа при этом не претерпевает столь характерных изменений.

6. Эффективной оказывается уже громкость в 20 дб, но у разных испытуемых имеются свои оптимальные громкости.

7. Под влиянием кофеина у 5 испытуемых развивается увеличение длительности течения образа Пуркинье, на фоне которого действие звукового раздражения вызывает еще дальнейшее увеличение длительности образа у тех же испытуемых, что и в контрольных условиях опыта; отмечается, кроме того, значительное изменение качества ощущения (цветовой и яркостной составляющих).

8. Под влиянием инъекций стрихнина развивается значительное увеличение длительности течения образа, даже у того испытуемого, у которого она остается неизменной под влиянием кофеина и звукового раздражения; действие звукового раздражения у обоих испытуемых сопровождается дальнейшим увеличением длительности течения образа и некоторым укорочением скрытого времени развития; под влиянием стрихнина образ Пуркинье обнаруживает двухфазовое течение, которое имеет место и во время действия звука; кроме того, отмечается значительное изменение качества ощущения: у одного испытуемого образ изменяет цветовую составляющую (приобретает розовый и желтый оттенки), а у другого — светлотную (становится более ярким и белым).

9. У одного испытуемого (случай синестезии) действие звуковых частот от 100 до 10 000 пер./сек. громкостью от 10 до 100 дб сопровождается развитием зрительных ощущений; они развиваются после некоторого скрытого времени, длительность которого тем меньше, чем громче раздражающий звук.

10. Течение зрительных ощущений не всегда заканчивается в момент прекращения звукового раздражения, а продолжается еще в последствии во время развития слухового последовательного ощущения и даже дольше; наблюдается от одной до двух волн зрительных ощущений, которые мы обозначаем как синестетические зрительные последовательные образы.

ЛИТЕРАТУРА

- Арапова А. А. и Ю. А. Класс, Бюлл. эксп. биол. и мед., 10, 57, 1940.
 Арапова А. А., Ю. А. Класс, Физиол. журн. СССР, 32, 405, 1946.
 Волохов А. А. и Л. Т. Загорулько, Военно-мед. сб., 1, 98, 1944.
 Кунстман К. И. и Л. А. Орбели, Изв. Инст. им. Лесгафта, 9, 187, 1924.
 Нарикашвили С. П., Изв. Акад. Наук СССР, сер. биол., № 3, 139, 150, 1944.
 Орбели Л. А., Изв. Инст. им. Лесгафта, 6, 187, 1923.
 Орбели Л. А., Физиол. журн. СССР, 77, 1105, 1934.
 Орбели Л. А., Физиол. журн. СССР, 32, 5, 1946.
 Argelander A. Das Farbenhören und der synästhetische Faktor der Wahrnehmung. Jena, 1927.
 Bayer L. Zschr. f. Biol., 85, 299, 1926.
 Binet A. Вопрос о цветном слухе. Москва, 1894.
 Bleuler E. Zschr. f. Psychol., 65, 1, 1913.
 Bleuler E. u. K. Lehman. Zwangsmässige Lichtempfindungen durch Schall und verwandte Erscheinungen auf dem Gebiete der anderen Sinnesempfindungen. Leipzig, 1881 (цит. по Bleuler).
 Brewster D. Philos. Magaz., 4, 353, 1834.
 Calkins M. W. Am. Journ. Psychol., 5, 439, 1893.
 Dittler u. L. Eisenmeier, Arch. f. d. ges. Phys., 126, 610, 1909.
 Donath I. J. Psychiatr. Neurol., 29, 112, 1922.
 Downey I. E. Psychol. Bull., 8, 56, 1911; Am. J. Psychol., 22, 518, 1911.
 Ebersson M., Wien. med. Presse, 38, 1541, 1897.
 Féré Ch., R. Soc. Biol., 43, 769, 1891.
 Fröhlich T. W., Grundzüge einer Lehre vom Licht- und Farbensinn. Jena, 1911.
 Galton F., Nature, 21, 252, 1880.
 Hering E., Arch. f. d. ges. Physiol., 126, 604, 1909.
 Hilbert R., Klin. Monatsbl. Augenheilk., 22, 1, 1884; 35, 271, 1897.
 Hollingworth H. L. a. V. Weischer, Am. J. Psychol., 52, 361, 1939.
 Howells T. H., J. exper. Psychol., 34, 87, 1944.
 Jaëll M. Un nouvel état de conscience. La coloration des Sensations tactiles. Paris, 1910 (цит. по Argelander).
 Kaiser, Arch. f. Augenheilkunde, 11, 96, 1881.
 Krohn W. O., Amer. J. Psychol., 5, 20, 1893.
 Langenbeck K., Zschr. f. Sinnesphysiol., 47, 159, 1913.
 Lenzberg K., Zschr. f. angew. Psychol., 27, 283, 1923.
 Myers Ch. S., Brit. J. Psychol., 4, 223, 1911; 7, 112, 1914—15.
 Nussbaumer F. A., Wien. med. Zschr., 23, 4, 18, 52, 1873.
 Orbeli u. Dittler. Arch. f. d. g. Physiol., 132, 600, 1910.
 Quincke H., Zschr. Klin. Med., 77, 429, 1890.
 Riggs L. A. a. Th., Karwoski Brit. J. Psychol., Gen. Sect., 25, 29, 1935.
 Urbantschitsch V., Arch. f. d. ges. Physiol., 25, 323, 1881; 94, 347, 1903.
 Zietz K. Zschr. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorg., 121, 257, 1931.

ON THE MECHANISM OF INTERACTIONS AND INTERRELATIONS
OF THE AFFERENT SYSTEMS

By L. T. Zagorulko

The Pavlov Physiological Institute of the Academy of Sciences of the USSR, Leningrad

РОЛЬ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ
ПОЗВОНОЧНЫХ

М. Г. Закс и М. А. Замкова

Кафедра физиологии Государственного Ленинградского педиатрического
медицинского института

В 1912 г. Gudernatsch впервые установил фундаментального значения факт стимулирующего влияния вещества щитовидной железы на метаморфоз амфибий. Далее, им же и рядом других авторов были проведены детальные исследования обнаруженного феномена, причем данные Gudernatsch были подтверждены не только в отношении различных видов *Anura*, но и в отношении хвостатых амфибий. Несколько позднее Adler (1914) и Allen (1917) осуществили *experimentum crucis* и показали, что если введение гормона щитовидной железы стимулирует метаморфоз, то, наоборот, удаление или снижение функции щитовидной железы личинки полностью лишает ее возможности закончить метаморфоз. Таким образом, твердо был установлен факт, что наличие гормона щитовидной железы является обязательным условием для реализации метаморфоза амфибий. Однако если этот вопрос мог считаться ясным в отношении амфибий, то в отношении других классов позвоночных он остается до сего времени еще очень мало изученным.

Общеизвестным, конечно, является факт наличия щитовидной железы у всех *Vertebrata*, а также и то, что, судя по признакам морфологическим, эта железа начинает функционировать еще задолго до превращения эмбриона или личинки в дефинитивную особь. Это положение — правильно для всех позвоночных от рыб до человека. Есть также немало и других косвенных указаний, что гормон этой железы имеет несомненное значение как регулятор морфогенетических процессов как в эмбриогенезе, так и в позднейших стадиях индивидуального развития. Но роль этого гормона в ранние периоды индивидуального развития у представителей различных классов позвоночных (кроме амфибий) остается еще мало конкретизированной. В частности, не выяснены следующие основные вопросы:

1) с какого именно момента развития у различных классов гормон щитовидной железы становится обязательным фактором, без которого невозможен гармоничный ход процессов морфогенеза;

2) в чем заключается самый механизм влияния гормона щитовидной железы на морфогенез.

Мы полагаем, что основной путь для решения вопроса о роли гормона щитовидной железы — это осуществление такого эксперимента, в результате которого эмбрион развивался бы в условиях полного атиреоза. Опыты же с введением тироксина нормально развивающемуся эмбриону могут иметь лишь дополнительное значение.

В течение ряда лет рассматриваемая проблема подвергается изучению в Педиатрическом медицинском институте в лаборатории проф. А. Г. Гинединского.

Работы этой лаборатории, опубликованные перед войной (Закс, 1937, 1938, 1939; Закс и Лейбсон, 1937), дают определенную возможность высказать ряд соображений о роли гормона щитовидной железы в эмбриогенезе млекопитающих. Распространение же этих исследований на животных, развивающихся из икры и яиц, встречало значительные трудности. С этой точки зрения огромное методическое значение имело для нас открытие в 1941 McKenzie и McCollum, показавших, что тиомочевина и ряд ее производных, а также сульфамиды вызывают полное и обратимое выключение гормонообразовательной функции щитовидной железы. Согласно имеющимся данным, механизм такой ингибиции заключается в прекращении адсорбции иода щитовидной железой и нарушении процесса йодирования промежуточных продуктов образования тироксина, причем ингибитор не действует как на гормон, синтезированный ранее, так и на гормон, вводимый извне. Отсюда следует, что путем введения ингибитора до начала функционирования собственной щитовидной железы эмбриона или личинки можно добиться создания условий полного атиреоза. (Подробный обзор литературы по данному вопросу см. Закс, 1947).

Метод McKenzie дал возможность выключать функцию щитовидной железы и у таких объектов, где тиреоидектомия крайне трудна или почти невозможна. Особенно касается это личинок рыб и эмбрионов птиц, на которых и были поставлены дальнейшие исследования.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

I. Рыбы. Самый гистогенез щитовидной железы у рыб изучен мало. Maurer (1886) на эмбрионах форели уже на 26-й—28-й день развития нашел обособленную от вентральной стенки глотки щитовидную железу. Murr и Sklower (1928), а затем Hagen (1936) исследовали этот вопрос на личинках речного угря и установили, что появление содержащих коллоид фолликулов происходит еще до завершения метаморфоза, причем в оценке значения железы в метаморфозе Sklower и Hagen стоят на различных точках зрения. Наиболее важной является новейшая работа Олифан (1945), которая на личинках севрюги (*Acipenser stellat.*) обнаружила появление содержащих коллоид фолликулов уже к 4-му дню развития, а к 10-му дню железа проявляет ряд морфологических изменений, указывающих на активацию функции. Это, по данным автора, совпадает с периодом весьма значительных морфофизиологических сдвигов в развитии личинки.

Какие-либо данные о последствиях выключения щитовидной железы у личинок рыб в литературе отсутствуют. Имеющиеся работы либо касаются результатов введения тироксина нормально развивающимся личинкам, либо относятся к объектам, уже закончившим личиночное развитие. Harms (1934) у некоторых представителей *Gobiiformes* (*Periophthalmus*) и затем Гербильский и Закс (1947) на личинках *Acipenser stellat.* установили, что тироксин стимулирует развитие личинок. Но это, как уже было указано, не решает интересующего нас вопроса. Goldsmith и др. (1944) на мальках *Platypoecilus maculatus* и *Xiphophorus helleri* обнаружили, что тиомочевина вызывает некоторую задержку роста и половой дифференцировки, но исследование проведено не на личинках, а на мальках и также не имеет прямого отношения к вопросу о роли щитовидной железы в эмбриогенезе.

Исследование, проведенное нами, было поставлено на личинках вьюна *Misgurnus fossilis*. Этот объект представляет в наших целях особые преимущества. У личинок вьюна, помимо наличия ряда личиночных признаков, отличающих личинку от дефинитивной формы и общих для личинок весьма многих представителей *Theleostea* (например, желточный мешок, плавниковая складка и пр.), имеются такие специальные личиночные образования, как наружные жабры и др. И Гриб (1936), характеризуя процесс превращения личинки вьюна в малька как истинный метаморфоз, несомненно имеет к этому основания. Кроме того, объект этот удобен и доступен еще и потому, что путем применения гипофизарных инъекций, по Гербилюскому (Чернышов, 1941), можно получить икру и сперму вьюна не только в период естественного нереста, но почти в любое время года.

Методика гипофизарной стимуляции икрометания у вьюна хорошо разработана. В качестве стимулятора мы пользовались, как обычно, ацетонированным гипофизом леща; взвесь или глицериновая вытяжка вводилась интрамускулярно. Через два дня после инъекции гипофиза икра и сперма выдавливались на чашку Петри, перемешивались пером и затем заливались небольшим слоем воды. После этого, в стадии ранней нейрулы икра перемещалась в отдельные чашки Петри, по 200 штук в каждую, со слоем воды, только покрывавшим икру. В стадии 13 сомитов икра помещалась в экспериментальные условия: 1) контроль — водопроводная, отстоянная вода; 2) раствор тиомочевины 0.033%; 3) тироксин $1 \cdot 10^{-7}$; 4) тиомочевина 0.033% + тироксин $1 \cdot 10^{-7}$. В ряде последовательных серий было использовано 4500 объектов. Условия содержания (температура, освещенность, смена растворов и т. д.) были одинаковы для опытных и контрольной групп.

В наших условиях контрольная группа хорошо развивалась до стадии полной резорбции желточного мешка, что занимает 24—26 дней. К этому моменту личинки хорошо пигментированы, почти полностью теряют личиночные (наружные) жабры, желточный мешок почти без остатка резорбируется. Однако другие личиночные признаки, в частности трапецевидная форма и размеры головы и плавниковая складка, полностью сохраняются. Вслед за этим следует быстрая гибель личинок, и до сих пор не удается создать таких условий содержания, при которых было бы возможно их массовое превращение в дефинитивную форму.

До 12-го — 13-го дня развитие личинок во всех подопытных группах абсолютно идентично с контролем. Во всяком случае, и в отношении внешних морфологических признаков, и в отношении процента появления каких-либо уродств, и в отношении летальности никаких различий от контроля не усматривается. Группа, находящаяся под воздействием чистой тиомочевины до самого конца эксперимента, обнаруживает лишь весьма незначительные отличия от контрольных. Они сводятся:

- 1) к несколько более замедленной резорбции наружных жабр;
- 2) к несколько замедленному расходованию материала желточного мешка.

Кроме того, летальность в этой группе незначительно выше (3—5%) по сравнению с контролем. В группах же, находившихся под воздействием чистого тироксина и в комбинации его с тиомочевинной, начиная с 13-го дня выступающих отчетливые отличия от контроля. У подопытных групп оказываются выраженными следующие признаки:

- 1) депигментация, или, вернее, ретракция пигментных клеток; личинки становятся значительно бледнее контрольных;
- 2) изменение формы головы; трапецевидная личиночная форма сменяется округлой; „усы“, которые у контроля расположены перпендику-

лярно к оси тела, в экспериментальных группах направлены вперед и смещены к оральному концу; вместе с тем наблюдается и относительное уменьшение размеров головы, что, по указанию Гриба, является важным признаком прогрессирующего развития;

3) резорбция наружных жабр, которые перестают выходить за свободный край жаберной крышки;

4) усиленная резорбция желточного мешка, при максимальной выраженности которой происходит некоторый прогиб головного конца в вентральную сторону;

5) усиление секреторных процессов в кишечнике, что проявляется в выделении слизи из анального отверстия, чего мы не наблюдали у контрольных личинок того же возраста;

6) изменение пигментации *iris*, особенно часто наблюдаемое у объектов, находящихся под комбинированным воздействием тироксина и тиомочевины; *iris* приобретает голубовато-золотистый оттенок, как у дефинитивного глаза, в отличие от диффузно-черной пигментации у контроля

Все перечисленные стигматы возникают раньше и более выражены у объектов, находящихся под комбинированным воздействием тиомочевины и тироксина.

Таким образом, на основании данных, полученных в этой серии экспериментов, можно сделать следующие выводы:

1. Тиомочевина (resp. выключение щитовидной железы) не влечет за собой у личинок выюна сколько-нибудь важных нарушений в развитии. Это правильно во всяком случае для тех стадий развития, которые нам удалось наблюдать. Следовательно, можно сказать, что в естественных условиях эти стадии развития могут протекать без участия гормона щитовидной железы.

2. До определенной стадии развития личинки оказываются совершенно рефракторными к тироксину, вводимому извне; но, после того как они ее минуют, тироксин начинает вызывать ряд изменений, которые могут рассматриваться как выражение стимуляции развития, хотя в наших условиях дозировки и содержания нам не удалось добиться полноценного развития и превращения личинок в дефинитивную форму.

Важно здесь то, что реактивность к гормону щитовидной железы появляется лишь с определенного момента, но еще в тот период, когда, по данным, полученным на группе с тиомочевинной, морфогенетическая роль собственной щитовидной железы ничем не обнаруживается.

Эти данные хорошо совпадают с данными, полученными на ином объекте (личинка севрюги *Acipenser stellat.*) Гербильским и Заксом (1947). В том случае также был установлен факт полной рефрактерности к тироксину до определенной стадии развития, после чего развивается в весьма яркой форме морфогенетическое влияние тироксина на такой важный морфологический признак, как образование спинных жучек.

3. Одновременное воздействие тиомочевины значительно усиливает эффект тироксина. Этот факт, сам по себе мало понятный, был нами установлен ранее и в отношении амфибий (Закс и Тверской, 1947). В цитированной работе дается его подробный анализ и высказывается ряд соображений о его возможном объяснении.

II. Амфибии. Как уже было указано, в отношении амфибий вопрос о морфогенетической роли щитовидной железы изучен наиболее обстоятельно. Наиболее важные, с точки зрения интересующего нас вопроса, факты также свидетельствуют о том, что и у амфибий гормон щитовидной железы приобретает значение стимулятора морфогенеза лишь на определенной стадии развития. До определенной стадии личинки амфибий, подобно личинкам рыб, являются рефрактерными как к тирок-

сину, прибавляемому в среду обитания, так и к веществу щитовидной железы, даваемому в виде корма. Как показали Romeis (1917), Kollmann (1919) и ряд других авторов, при помещении развивающейся икры лягушки в раствор тироксина на стадиях, начиная от дробления и кончая появлением почек конечностей, тироксин не оказывает никакого влияния на развитие. Он начинает оказывать свой характерный эффект лишь после того, как презумптивные закладки задних конечностей полностью оформятся. Но, однако, момент появления реактивности личинок амфибий к тироксину значительно опережает время, когда начинают проявляться морфогенетические влияния их собственной щитовидной железы. Уже Allen (1917) показал, что удаление зачатка щитовидной железы у головастика *Rana pipiens* оказывает свой эффект не сразу. Развитие продолжается до определенного момента, после чего метаморфоз останавливается. Эти данные были дополнены Schulze (1923) и рядом других авторов. Согласно их данным, развитие тиреоидэктомированного головастика прекращается на стадии прорезывания передних конечностей через эпидермис, после чего дальнейший метаморфоз становится невозможным. Основное сомнение, которое оставляют опыты с хирургическим, хотя бы и полным, удалением щитовидной железы заключается в том, что после операции в организме еще могут оставаться какие-то количества продуцированного ранее гормона, который продолжает оказывать свое действие некоторое время после удаления железы. Однако, новейшие данные Закса и Тверского (1947), Hughes и Astwood (1944) и других авторов, полученные методом химической ингибиции щитовидной железы, где возможность синтеза гормона полностью исключается и, таким образом, условие полного атиреоза гарантировано, только подтвердили прежние данные. В этих опытах эффект тиомочевины также проявляется в наиболее ясной форме именно на последних, заключительных стадиях метаморфоза, т. е. в период „прорезывания“ передних конечностей и окончательной резорбции хвоста.

Все это приводит к несомненному заключению, что морфогенетическая роль собственной щитовидной железы головастика начинается именно на этом последнем заключительном этапе метаморфоза. Эти экспериментально-физиологические аргументы хорошо увязываются и с морфологическими фактами. Как показали Sklower (1925), Grant (1931), Clements (1932) и ряд других авторов, наиболее выраженные морфологические признаки функциональной активности щитовидной железы обнаруживаются у личинок амфибий именно в период наиболее интенсивного метаморфоза. Но, по данным Алешина (1935), довольно активная секреция начинается раньше, примерно с середины лярвальной жизни, а к началу метаморфоза относится лишь максимум этой активности. Таким образом, по Алешину, поступление тиреоидного гормона в организм личинки начинается значительно или несколько ранее той стадии развития, когда этот гормон приобретает значение стимулятора морфогенеза.

Данные, полученные на личинках *Ampura*, полностью гармонируют с фактами, относящимися к роли щитовидной железы в развитии хвостатых амфибий. Нет нужды повторять общеизвестные данные, касающиеся развития аксолотлей, где, в отсутствии гормона щитовидной железы, личинка достигает стадий, делающих возможным размножение. Это полностью относится и к тем видам амблостом, которые метаморфозуют спонтанно (Jensen, 1921) и у которых тиреоидэктомия также не ведет к немедленной и полной остановке развития, а лишь препятствует началу определенных стадий метаморфоза.

Из всего сказанного можно заключить, что в отношении значения гормона щитовидной железы, как морфогенетического фактора, личинки

амфибий обладают рядом черт, общих с рыбами, но наряду с этим имеется и ряд особенностей:

1) как и у рыб, имеется определенный период развития, когда личинки амфибий рефрактерны к гормону, вводимому извне;

2) появление реактивности к гормону обнаруживается значительно раньше, чем вступает морфогенетическая роль гормона собственной железы личинки

3) без участия этого гормона возможны довольно глубокие этапы морфогенеза.

Но в отличие от рыб, морфогенетическая роль собственной щитовидной железы выражена здесь гораздо более отчетливо.

III. Птицы Вопрос о роли щитовидной железы в эмбриогенезе птиц почти не изучен. Имеющиеся работы относятся, главным образом, к морфологическому изучению развития щитовидной железы птиц или к введению тироксина в нормально развивающееся яйцо (Greenwood а. Chaudhuri, 1928). Удаление же или разрушение зачатка щитовидной железы на ранних стадиях развития у птиц до сего времени не производилось, очевидно в связи со значительными методическими трудностями. Здесь необходимо указать только на работы Ancel (1937) и в особенности Fugo (1940), проделавшего операцию удаления области закладки гипофиза у зародыша цыпленка на 2-й день инкубации. До 20-го дня инкубации дожили свыше 20% эмбрионов. В случаях, где гипофиз был действительно удален, отмечалось отставание в росте при сохранении нормальных пропорций тела; щитовидная железа в этих случаях была мало дифференцирована. Однако, невзирая на это последнее обстоятельство, нет никаких оснований ставить знак равенства между атиреозом и функциональными изменениями щитовидной железы после гипопизэктомии. Поэтому опыты Fugo интересующего нас вопроса не решают.

Открытие химических ингибиторов предоставило новые возможности воздействия на щитовидную железу эмбрионов птиц путем введения ингибитора внутрь яйца. Этот метод и был применен нами. Для опытов были использованы яйца кур породы „белый леггорн“. Опыт был поставлен на Ленинградской инкубаторной станции, благодаря любезному содействию ее администрации. В опыт было взято 149 яиц. На пятый день инкубации произведен первый мираж, в результате которого отбраковано 23 яйца (неоплодотворенные, ранняя гибель зародыша и пр.). Оставшиеся разделили на 2 группы: 88 подопытных и 38 контрольных. В тот же день в подопытные яйца введено по 0.5 мл раствора тиомочевины 2.2% (т. е. изотонического), а в контрольные — по 0.5 мл раствора Рингера. Растворы вводились стерильно в воздушную камеру яйца, через высверленное отверстие, которое заклеивалось бумагой, смоченной жидким целлулоидом. Предварительные опыты показали, что раствор быстро диффундирует через скорлуповую оболочку во внутренние среды яйца. На 12-й день повторно вводилась удвоенная доза, т. е. всего в каждое яйцо введено 33 мг тиомочевины. В ходе опыта часть яиц изымалась для исследования,

Второй мираж произведен на 12-й день. Обнаружено, что на 81 яйцо подопытной группы погибло 15 эмбрионов, т. е. 18.5% к общему количеству, а на 34 контрольных — погибло 9 шт., или 26.4%. Таким образом, до 12-го дня инкубации, т. е. через 7 дней после введения тиомочевины, смертность в контроле оказалась даже несколько выше, чем в подопытной группе, что свидетельствует об отсутствии, в данных условиях, какого-либо неспецифического токсического эффекта тиомочевины.

Но совершенно иную картину показал мираж, проведенный на 16-й день. На 61 подопытных — гибель эмбрионов была обнаружена в 57 случаях

(93.4 %), а на 22 контрольных — погибло только 5, или 22.7 %. Таким образом, между 12-м и 16-м днем имеет место резкое увеличение летальности.

Визуальное описание и взвешивание эмбрионов на разных стадиях развития приведены в таблице.

Изменения эмбрионов цыпленка в различные сроки инкубации под влиянием тиомочевины

День инкубации	Объект	Средний вес эмбриона (в мг)	Визуальное описание изменений
7	Контроль	260	} Контрольные и подопытные эмбрионы по внешнему виду совершенно одинаковы.
7	Опытный	245	
9	Контроль	865	} То же
9	Опытный	750	
12	Контроль	2730	} Внешних отличий у подопытных и контрольных эмбрионов не наблюдается. У подопытных внезародышевая сосудистая сеть развита меньше.
12	Опытный	2290	
14	Контроль	5900	} У подопытных — значительное отставание в развитии пухового покрова, клюва и роговых чешуй и ногтей. Резкое отставание в развитии внезародышевых сосудов.
14	Опытный	3770	
16	Контроль	9050	} Все различия, констатированные к 14-му дню, выражены значительно резче.
16	Опытный	7010	

На фотографиях (рис. 1) представлены подопытные и контрольные эмбрионы на 16-й и 19-й день развития.

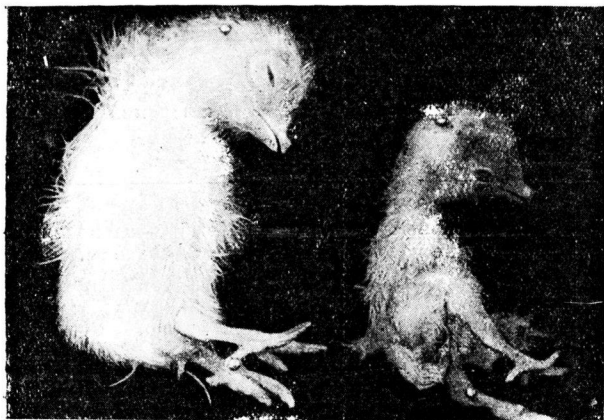
Итак, до 12-го дня, кроме небольшого отставания в весе (см. кривые на рис. 2) особых отличий подопытных эмбрионов от контрольных не отмечается. Но позднее эти различия выступают в весьма отчетливой форме. Наиболее заметными из них являются нарушения в развитии кожных дериватов: пуха, роговых частей клюва и ног. К 16-му дню у контрольных эмбрионов вся кожа покрывается пухом, в то время как у подопытных площадь аптерий фактически еще не прикрыта и лишь на птерилиях имеется относительно короткий и грубый пух. Ряд отклонений имеется и в развитии скелета — укороченный клюв, широкий череп с редуцированной челюстной частью, очень маленькие конечности. Фотографии хорошо передают общую диспропорциональность подопытных эмбрионов.

Особо следует отметить своеобразные нарушения в развитии внезародышевой части кровеносной системы. Эти нарушения появляются относительно рано и вместе с отставанием веса являются первыми симптомами возникающего угнетения развития эмбриона.

Таким образом, в отношении реактивности к ингибитору в развитии эмбриона цыпленка могут быть отмечены 3 основных периода:

1) от 5-го до 8-го дня эмбрион обнаруживает в отношении ингибитора полную рефрактерность; это обстоятельство само по себе имеет большое значение, так как более или менее исключает возможное предположение о том, что последующие эффекты ингибитора связаны не с угнетением щитовидной железы, а с общим его токсическим эффектом; трудно предположить, что такой эффект выявляется почему-то в столь интенсивной форме только спустя 4—5 дней после введения вещества;

2) с 8-го по 12-й день эффект ингибитора начинает проявляться в некотором отставании в весе и особенно в отставании развития внезародышевых сосудов; последнее обстоятельство легче всего связать с возможным понижением уровня обмена, так как основное значение этой части сосудистой системы эмбриона заключается именно в снабжении его кислородом, а самый факт зависимости интенсивности гемопоеза и развития сосудистой системы зародыша от возрастающей потребности его в кислороде достаточно общеизвестен;



А

В

В₁А₁

Рис. 1. А — контроль, 15-й день; В — подопыты, 16-й день; А₁ — контроль, 19-й день; В₁ — подопыты, 19-й день.

3) после 12-го дня нарушения развития становятся наиболее интенсивными, причем возникающие морфофизиологические диспропорции принимают буквально роковой характер и почти неизбежно ведут к гибели; единственный эмбрион, доживший в нашей серии до 19-го дня, несомненно не мог бы покинуть скорлупу естественным путем.

Сроки, в которые обнаруживаются эффекты ингибитора, приобретают особый интерес, если сопоставить их с имеющимися данными по эмбриогенезу щитовидной железы цыпленка.

По Студитскому (1941), зачатки щитовидной железы обособляются к 6-му дню инкубации. И уже к 8-му дню, еще задолго до образования сформиро-

ванных фолликулов, может быть обнаружен интрацеллюлярный коллоид, обнаруживающий ряд признаков (вакуолизацию, разжижение), которые дают основания предполагать возможность его мобилизации уже на этой стадии развития. К 11-му дню появляются фолликулы скоплениями хромофильного экстрацеллюлярного коллоида, а к 12-му дню обнаруживается ряд признаков, свидетельствующих о его эвакуации в кровь. И хотя Норкин (1935) показал, что физиологическая активность щитовидной железы эмбриона цыпленка может быть установлена методом биологических тестов только к 10-му дню, а иод обнаруживается в железе лишь к 11-му дню (Sun, 1932), нам кажется весьма основатель-

ным высказываемое Студитским мнение, что фактическое начало гормонообразования имеет место раньше этого срока, когда впервые появляется интрацеллюлярный коллоид. Поэтому есть основания предполагать, что уже с 8-го дня в организме эмбриона цыпленка появляются первые следы гормона щитовидной железы, и с этого же момента обнаруживаются первые эффекты действия ингибитора. Однако до 12-го дня и несколько позже развитие еще продолжается, и лишь позднее возникают нарушения, приводящие к диспропорциональности развития, обусловливающей в дальнейшем, в большинстве случаев, гибель эмбриона. Следовательно, данные наших экспериментов хорошо совпадают с имеющимися данными по гистогенезу щитовидной железы эмбриона цыпленка.

Таким образом, сравнивая значение гормона щитовидной железы в эмбриогенезе птиц с его морфогенетическим значением у рыб и у амфибий, можно отметить, что и у птиц, как и у рыб, и у амфибий имеется период, когда развитие эмбриона осуществляется без участия этого гормона. Во всяком случае, до 8-го дня нет никаких оснований предполагать возможность образования тиреоидного гормона.

Правда, не исключена возможность, что в период отложения желтка в яйце резервируется гормон щитовидной железы курицы. Литературные данные по этому вопросу носят довольно неопределенный характер. Известно только, что при введении достаточных доз вещества щитовидной железы в желтке могут отлагаться как иод, так и заметные количества активного гормона (Zawadowsky, 1927). Но в то же время Andrews и Schnetzler (1945) нашли, что кормление тироурацилом кур не оказывает какого-либо влияния ни на яйценоскость, ни на оплодотворяемость отложенных яиц, ни на процент выхода цыплят. Этот эксперимент, повидимому, решает вопрос о значении резервации „материнского“ тироксина в яйце в отрицательном смысле.

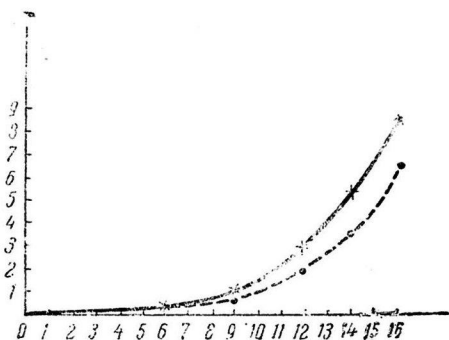


Рис. 2. Изменение среднего веса эмбрионов под влиянием тиромочевины. На абсциссе — дни инкубации; на ординате — вес в граммах; сплошная линия — контроль; пунктирная — подопытные.

Но и после 8-го дня, когда гормон начинает продуцироваться, прекращение его синтеза еще не вызывает остановки развития, подобно тому как это имеет место у амфибий и у рыб. Однако это развитие идет с нарушениями, которые в конечном счете приводят к диспропорциональностям, в большинстве случаев несовместимым с жизнью. Если учесть, что в наших опытах до 16-го дня погибло свыше 93% эмбрионов, то выживание остальных принимает характер исключения и, возможно, объясняется случайными причинами. Таким образом, у птиц впервые гормон щитовидной железы приобретает значение фактора, лишение которого в эмбриогенезе имеет летальные последствия.

IV. Млекопитающие. Анализ роли гормона щитовидной железы в эмбриогенезе млекопитающих значительно усложняется по сравнению с рыбами, амфибиями и птицами рядом особенностей в условиях развития эмбрионов, присущих этому классу.

Прежде всего, у рыб, амфибий и птиц единственным источником тиреоидного гормона может быть только собственная щитовидная железа эмбриона или личинки. Следовательно, до момента начала функционирования собственной щитовидной железы у эмбрионов этих классов развитие „вынуждено“ осуществляться и без ее гормона, и все имею-

щиеся данные свидетельствуют о том, что оно в этих условиях осуществляется полноценно. Конечно, для этого необходимо исключить маловероятное и противоречащее известным фактам предположение о резервации в материалах желтка готового „материнского“ тироксина. Аргументы, касающиеся отсутствия такой резервации у птиц, мы привели выше. В отношении рыб этот вопрос вообще не обследован. Впрочем, по данным Гербильского (неопубликованным), которые мы приводили с любезного согласия автора, икра, полученная от самки рыбы, выдержанной до икротения в растворе тиомочерины, может быть оплодотворена и развивается.

У млекопитающих, где с самого начала развития или, точнее, с момента имплантации развитие эмбриона идет целиком за счет материалов организма матери, создается предпосылка для воздействия гормона щитовидной железы матери уже в самые ранние периоды развития яйца.

Для обоснования этой предпосылки, конечно, нужно допустить, что плацентарный барьер является для этого гормона проходимым. Имеющиеся клинические (Needham, 1931) и экспериментальные (Закс, 1937) факты свидетельствуют, что, во всяком случае для млекопитающих с гемохориальной плацентой, это безусловно возможно.

Таким образом, воздействие гормона щитовидной железы матери на развивающееся яйцо возможно. И если ставить вопрос о том, является ли такое воздействие необходимым, есть все основания для положительного ответа на этот вопрос.

В настоящее время мы располагаем целым рядом фактов, свидетельствующих о важном значении щитовидной железы матери для развития плода. Факты эти таковы:

1) полный атиреоз самки ведет к невозможности осуществления репродуктивной функции;

2) гипотиреоз самки вызывает, в зависимости от степени его, ряд, то более, то менее выраженных нарушений развития плода;

3) беременность у всех изученных в этом отношении объектов сопровождается гиперфункцией щитовидной железы матери.

Мы позволим себе воздержаться здесь от подробной аргументации высказанных положений, сославшись на обзорную работу М. Г. Закса (1938).

В ряде исследований, проведенных в нашей лаборатории (Закс и Лейбсон, 1937; Закс, 1939) и посвященных анализу механизма бесплодия, вызываемого атиреозом самки, было установлено, что это бесплодие связано не с нарушением овогенеза, как предполагалось ранее. Например, у атиреозного кролика овуляция, оплодотворение и начальные стадии развития яйца протекают без видимых отклонений от нормы. Еще в стадии стеробластулы, до 5-го — 6-го дня, яйцо атиреозной самки не только не обнаруживает каких-либо внешних отклонений, но сохраняет все потенции к дальнейшему развитию. Это развитие может полноценно осуществляться и при условии пересадки яйца в матку нормальной самки-реципиента, и при условии введения тироксина в организм атиреозной самки в начале беременности от 1-го до 3-го — 4-го дня.

Гибель плода в условиях атиреоза самки происходит в момент, следующий непосредственно за имплантацией. Первые признаки дегенеративных изменений плода возникают на границе бластодиска и трофобласта, — именно здесь отмечается пикноз ядер, кариорексис; вслед за этим весьма быстро наступает распад и резорбция яйца. Судя по тому, что эту гибель можно предупредить любым воздействием, устраняющим атиреоз, можно утверждать, что отсутствие гормона щитовидной железы во „внешней“ среде и является причиной этой гибели. Наиболее важно

здесь то, что у млекопитающих гормон щитовидной железы становится фактором, участие которого необходимо уже на самых ранних стадиях развития, еще задолго до начала сколько-нибудь глубокой дифференцировки исходного зародышевого материала, т. е. еще до появления трех слоев.

Этот гормон приобретает здесь с самого начала значение фактора абсолютно облигатного, и связанные с его отсутствием нарушения развития почти немедленно ведут к гибели эмбриона. Но в то же время и у млекопитающих, как и у рыб, и у амфибий, и у птиц, имеется определенный, правда очень ранний и короткий этап развития, когда последнее также может осуществляться без участия гормона щитовидной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, на основании изложенных фактов можно сказать, что гормон щитовидной железы действительно играет роль регулятора формообразовательных процессов в эмбриогенезе у всех классов позвоночных.

Рыбы	Амфибии	Птицы	Млекопитающие
1	1	1	1
2	2	2	2
3	3	3	3
4	4	4	4
5	5	5	5
6	6	6	6

Рис. 3. Схема влияния гормона щитовидной железы на эмбриональное развитие у различных классов позвоночных. Заштрихованные столбики — период развития, в течение которого гормон щитовидной железы является необходимым стимулятором морфогенеза; 1 — дробление; 2 — от начала бластулы до окончания гаструляции; 3 — нейрула, закладка сомитов; 4 — увеличение числа сомитов, закладка висцеральных органов и почек конечностей; 5 — дальнейшая дифференцировка, закладка органов и их систем; 6 — превращение в definitivoную форму.

Однако роль эта у представителей различных классов не равноценна и неравнозначна. Конечно, не так легко сравнивать отдельные стадии эмбриогенеза рыб, амфибий, птиц и млекопитающих, но если провести это сравнение хотя бы в отношении наиболее существенных периодов формообразовательного процесса, общих для эмбриогенеза всех позвоночных, можно видеть, как возрастает значение гормона щитовидной железы от рыб к млекопитающим. Схема на рис. 3 иллюстрирует это положение достаточно ясно.

Наиболее важно здесь то, что у представителей различных классов позвоночных гормон щитовидной железы становится необходимым мор-

фогенетическим агентом в совершенно различные периоды развития. Те формообразовательные процессы, которые у эмбрионов рыб и даже птиц осуществляются без участия тиреоидного гормона, у млекопитающих в его отсутствии совершенно невозможны. Потому гормон щитовидной железы никак нельзя считать агентом, специфически связанным с дифференцировкой каких-то строго определенных и одинаковых для всех классов структур. В самом деле, если, например, у амфибий он является необходимым только для завершения последних этапов превращения в дефинитивную форму, т. е. для окончательной дифференцировки уже весьма специализированных структур, то у млекопитающих самые начальные стадии развития весьма мало дифференцированного зародышевого материала, еще до оформления трех слоев, уже невозможны без его участия. Потому неправильным является представление о тироксине как „локальном специфическом агенте“ (Nædham, 1937). Нет оснований говорить о специфичности морфогенетического эффекта гормона щитовидной железы в том хотя бы смысле, как это говорят, например, в отношении половых гормонов, действительно ответственных лишь за строго специфическую дифференцировку строго определенных структур. Но „специфичность“ морфогенетического эффекта гормона щитовидной железы, общая для эмбриогенеза у всех классов позвоночных, заключается не в „локальной“ специфичности, а, повидимому, в самом механизме его действия, который заключается в стимуляции общего уровня метаболизма, во всех его звеньях. Алешин (1935) весьма детально и правильно аргументирует эту идею о влиянии гормона щитовидной железы на метаморфоз путем регуляции метаболизма в отношении амфибий. И она с равным основанием приложима не только к амфибиям, но и к представителям других классов.

Наиболее типичным и важным физиологическим эффектом гормона щитовидной железы несомненно является его влияние на различные стороны обмена. С другой стороны, несомненно, что всякое изменение направления и интенсивности формообразовательного процесса имеет в основе своей общее или местное изменение уровня или характера метаболизма. Гормон щитовидной железы и является важнейшим (но, конечно, не единственным) фактором, обуславливающим эти сдвиги метаболизма, необходимые для реализации наследственно определенных морфогенетических потенций.

Прогрессивная линия эволюции ведет к повышению автономности организма, к его возрастающей независимости от внешних факторов, и средством к повышению этой автономности является „постоянство внутренней среды“ в том смысле, какой вложил в это понятие еще Claude Bernard. Важнейшим звеном в осуществлении этого постоянства внутренней среды является стабилизация и регуляция обмена, которые в конце-концов приходят к высшей форме своего выражения — к гомеотермности. Но появление щитовидной железы у позвоночных вооружает организм средством, дающим уже и пойкилотермным животным известную возможность преодоления „рабской“ зависимости обмена от температурного фактора. Исключительно убедительный пример такого преодоления был недавно обнаружен в лаборатории Гербильского (1947) у зимненерестующих рыб (например сига). У этих рыб период нереста совпадает с бурной активностью щитовидной железы, чего никогда не наблюдается у рыб с летним нерестом. Вряд ли нужно напоминать здесь общеизвестные факты, свидетельствующие о роли щитовидной железы в холодовой адаптации у гомеотермных.

Но роль щитовидной железы, как регулятора и стабилизатора метаболизма, не ограничивается процессами, определяющими возможность индивидуального существования взрослого организма; высказанные

соображения вполне приложимы и к закономерностям формообразования. Шмальгаузен (1946) с полным основанием утверждает, что „как в физиологических, так и в морфогенетических реакциях регуляторные процессы приобретают в процессе эволюции все большее значение“. Гормон щитовидной железы у позвоночных с этой точки зрения можно рассматривать как один из факторов, обуславливающих возрастающую регулируемость эмбриогенеза, и чем дальше продвинулся процесс эволюции, тем все более облигатной становится роль этого регуляторного фактора.

До сих пор мы не располагаем фактами, доказывающими с несомненностью наличие какого-либо эффекта тироксина у беспозвоночных. Многочисленные исследования, проведенные на различных объектах от парамеций до ракообразных, на насекомых и оболочниках, не обнаружили каких-либо ясных влияний ни на обмен ни на развитие. С этим обстоятельством уместно сопоставить изложенные выше факты, касающиеся изменений отношения к тироксину и эмбрионов позвоночных. Как мы отмечали, эмбрионы и личинки рыб и амфибий проходят ряд стадий, имеющих различную протяженность. В первом периоде наблюдается полная рефрактерность к тироксину, вводимому извне. Далее возникает способность реагировать на тироксин, но это состояние наступает раньше, чем обнаруживается морфогенетическая роль собственной щитовидной железы. Пока мы не располагаем подобными же данными в отношении эмбрионов птиц и млекопитающих, но несомненно, что уже теперь мы имеем основания рассматривать изменение реактивности к тироксину в эмбриогенезе как весьма своеобразное выражение биогенетического закона.

Значение щитовидной железы в эмбриогенезе позвоночных, с нашей точки зрения, сводится к обеспечению все возрастающей регулируемости формообразования за счет стабилизации метаболизма эмбриона.

ЛИТЕРАТУРА

- Алешин Б. В., Биол. журн., 4, № 3, 461, 1935.
Гербицкий Н. Л., Тр. Лабор. основ рыбоводства Минрыбпром и ЛГУ. Л., 1947.
Гербицкий Н. Л. и М. Г. Закс, ДАН, 55, № 7, 667, 1947.
Гриб А. В., Тр. Лен. общ. естествоисп., 65, № 2, 1936.
Закс М. Г., Физиол. журн. СССР, 22, № 5, 719, 1937; Усп. совр. биол., 9, 62, 230, 1938; Бюлл. эксп. биол. и мед., 7, № 6, 521, 1939; Усп. совр. биол., 23, № 1, 1947.
Закс М. Г. и Р. Г. Лейбсон, Бюлл. эксп. биол. и мед., 4, № 6, 496, 1937.
Закс М. Г. и Г. Б. Тверской, Физиол. журн. СССР, 33, № 2, 1947.
Нидхем Дж., Усп. совр. биол., 6, № 3, 499, 1937.
Олифан В. И., Изв. АН СССР, сер. биол., № 1, 1945.
Студитский А. Н., Арх. анат., гист. и эмбр., 26, № 1, 3, 1911.
Чернышев О. Б., ДАН, 30, № 2, 1941.
Шмальгаузен И. И. Факторы эволюции. Изд. АН СССР, 1946.
Adler L., Arch. Entw. Mech., 39, 21, 1914.
Allen B. M., J. Exp. Zool., 24, 499, 1917.
Ancel P. Conférences du Collège de France. Colloque internat. 19 IV 1937. Les horm. sexuelles. C. R. (Цит. по Студитскому, 1941).
Andrews F. N. and E. E. Schnetzer, Endocrinol., 37, 382, 1945.
Clements J., Roy. Mikrosk. Soc., 52, 138, 1932. (Цит. по Алешину, 1935)
Fugo N. W., J. Exp. Zool., 85, 271, 1940.
Goldsmith E. D., R. F. Nigrelli, A. S. Gordon, H. A. Charriper and N. Gordon, Endocrinology, 35, No. 2, 193, 1944.
Grant M., Anat. Record, 57, 17, 1931.
Greenwood A. W. and A. C. Chaudhuri, Brit. J. Exp. Biol., 5, 391, 1928.
Gudernatsch I. F. Arch. Entw. Mech., 35, 475, 1912.
Hagen F. Zool. Jahrbücher, 67, 467, 1936.
Harms I. Wandlungen des Artgefüges. Tübingen, 1934. (Цит. по Олифан, 1945).

- Hopkins, 1935. (Цит. по Студитскому, 1941).
Hughes A. M. and E. B. Astwood, *Endocrinol.*, 34, No. 2, 138, 1944.
Jensen C. O., *C. R. Soc. Biol., Paris*, 85, 391, 1921.
Kollmann M., *C. R. Soc. Biol., Paris*, 82, 1009, 1919.
McKenzie J. B., C. G. McKenzie and E. N. McCollum, *Science*, 94, 518, 1941.
Murr I. and A. Sklower, *Zschr. vergl. Physiol.*, 7, 279, 1928.
Maurer, *Schilddrüse und Thymus d. Teleostier. Morphol. Jahrbuch.*, 11, 1886.
Needham J., *Chem. Embriol.*, 3, Cambridge, 1931.
Romeis B., *Zschr. Exp. Med.*, 5, 99, 1917.
Schulze W., *Arch. Mikr. Anat. und entw. Mech.*, 101, 338, 1923.
Sklower A., *Zschr. f. vergl. Physiol.*, 2, 474, 1925.
Sun I., *J. Physiol. and Zool.*, 5, 384, 1932.
Zawadowsky B. M. e. al., *Arch. Entw. Mech.*, 109, 210, 1927.
-

ON THE ROLE OF THE THYROID GLAND IN THE EMBRYOGENESIS OF VERTEBRATA

By *M. G. Zaks* and *M. A. Zamkova*

Chair of Physiology of the Leningrad Medical-Pediatric Institute

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АВТОМАТИИ

В. М. Карасик

Кафедра Фармакологии Ленинградского педиатрического института

1. Возбудимость является общим свойством живых структур, а наиболее ясной по доступности для непосредственного ее изучения является возбудимость по отношению к раздражителям внешней среды. Признание рефлекторной природы возбуждения позволяет рассматривать с единой точки зрения происхождение разнообразных процессов, возникающих в организме, и это преимущество объясняет остроту былой борьбы между сторонниками рефлекторного и аутохтонного возникновения возбуждений в центральной нервной системе. Примат нервного импульса в возникновении деятельности органов в свою очередь побуждал к дискуссиям о происхождении органной автоматии, а в особенности ритмической деятельности сердца. Признание ее независимости от нервной системы побудило связывать ее возникновение с внутренними раздражителями, химическими агентами, образующимися в самом органе. Их обнаружение способствовало бы объединению вопросов о возникновении возбуждения вокруг единой проблемы взаимоотношений между биоструктурой и агентами окружающей ее среды.

Как показывает история названной проблемы, она стала изучаться прежде всего на примерах взаимодействия организма с чуждыми ему веществами и во многом имела фармакологическое содержание. Лишь в недавнее время возникла возможность аналогичного изучения веществ, свойственных организму, что особенно сблизило фармакологию с биохимией. Существенное значение для этой проблемы имеют вопросы рецепции биоструктурой тех или иных веществ, причем в связи с тем, что один и тот же рецептор может захватывать вещества сходного строения и поведения, возникает возможность конкуренции этих веществ за один и тот же рецептор. Кроме того, следует считаться с тем, что одна и та же биоструктура, как правило, имеет рецепторы разного химического состава, связывающие разные гаптолы, и реакция одного типа может способствовать или препятствовать другой; иначе говоря, рецепция одних веществ может адаптировать (или «дзаадаптировать») биоструктуру к другим веществам. Участие фармакологического анализа в различении названных вариантов нередко оказывается весьма плодотворным.

Будучи общим свойством всех живых структур, автоматия изучалась главным образом на примере сердца, являющегося классическим ее образцом, и с 20-х годов текущего столетия ее зависимость от образующихся в самом органе специфических веществ стала утверждаться на основании специально предпринятых исследований. Разные авторы утверждали наличие таких веществ на основании опытов с экстрактами из сердца (главным образом из участков, характеризующихся высокой степенью автоматии), обнаруживших способность стимулировать сердеч-

ную деятельность. Этим веществам давались различные именованья: „активные вещества“ (Demoor), „синусный“ или „сердечный гормон“, „вещество автомати“ (Haberlandt), „автоматин“ (Zwaardemaker). Стимулирующее действие экстрактов сердца было повторно подтверждено в литературе, однако специфичность „автоматина“ (остановимся на этом термине) была подвергнута сомнению прежде всего потому, что ряд веществ различного биохимического значения, от адреналина и гистамина до аденозинтрифосфорной кислоты, вызывает усиление сердечной деятельности, особенно в том случае, если она предварительно была ослаблена. Хотя эффекты некоторых из них были дифференцированы от эффектов автоматина, однако этого не удалось сделать для экстрактов из других органов, которые нередко обнаруживают влияние весьма сходного порядка.

Основным недочетом представлений об автоматине является то, что центр внимания в них переносился на гипотетическое вещество, без уточнения предполагаемых взаимоотношений между автоматинном и способной к автоматии структурой. При современном состоянии знаний наиболее приемлемыми в данном случае являются взаимоотношения между ферментом и субстратом.

2. Поскольку за всеми нативными белками признается способность обратимого изменения структуры (напр. обратимого удлинения и укорочения пептидной цепочки, возникающих при обратимом разрыве и восстановлении связей между отдельными функциональными группами), то тем более следует это признать за ферментными белками, являющимися образцами структур с ясной биохимической функцией. Взаимоотношения же между ферментом и субстратом легко объединяются представлениями о биоструктуре и ее „раздражителе“, который в данном случае настолько специфичен, что вполне может быть признан автоматинном для фермента.

Взаимоотношения эти, определяющие ритм ферментной автомати, включают в себе: 1) рецепцию субстрата ферментной структурой, сопровождаемую типовым изменением последней, 2) превращение субстрата и 3) освобождение структуры от продуктов превращения, возвращающее ферменту его готовность к рецепции новых молекул субстрата. Быстрота этих процессов неодинакова для различных ферментов, как неодинакова и та концентрация субстрата, при которой возникает возможность его рецепции. Особенно поучительно оценить возможность этих различий на примере тех ферментных структур, в деятельности которых отсутствует вторая из только что названных фаз ферментного процесса и роль последнего сводится лишь к переносу рецепированного субстрата.

Хорошо изученным образцом таких биохимических структур является гемоглобин, различные типы которого рецепируют кислород при весьма различных парциальных давлениях последнего, а длительность удерживания оксигеноферазой — гемоглобином захваченного им субстрата во много раз превосходит в физиологических условиях длительность как акта рецепции, так и отдачи кислорода.

Рассматривая фермент как прототип структуры, способной к автоматии, мы, однако, до тех пор будем далеки от ферментологического решения проблемы органной, например мышечной, автомати, пока остаются неясными отношения между каким-либо из многочисленных ферментных процессов, протекающих в органе, и той его функцией, которая является выражением автомати. Это обстоятельство основным образом и нарушало, очевидно, использование ферментологических представлений в суждениях об интересующей нас проблеме. Возможность их возникла с открытием, устанавливающим, что сократительный белок скелетной мышцы,

миозин, способен расщеплять аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ) и что способность эта лежит в основе изменений его механических свойств. Это открытие „физиологически функционирующего фермента“ привело к обобщению, согласно которому и другие основные структурные белки клеток могут рассматриваться как носители ферментных функций (Любимова и Энгельгардт, 1939, 1942; Энгельгардт, 1945).

3. Значение этого открытия и сделанного из него сообщения для изменения представлений, господствовавших в предшествующий период, можно пояснить на примере аргумента, выставлявшегося в свое время Энгельманом против любой хемодинамической теории мышечного сокращения (ср. обзорную статью Самойлова, 1922). По расчетам Энгельмана, при одиночном сокращении химическому превращению подвергается ничтожное количество мышечного вещества (на 1 г мышцы сгорает до углекислоты и воды 0,025 мг углевода, что составляет одну четырехмиллионную часть всей мышечной массы). Для этого превращения (прибавим это от себя для усиления аргументации Энгельмана) достаточно было бы еще во много раз меньшей массы активной „зимазы“. Каким же образом столь ничтожный по величине активный „участок“ может поднять массу в миллионы раз большего веса? В споре между воззрениями на мышцу как на хемодинамический и термодинамический двигатель (последнего воззрения придерживался Энгельман в своем споре с Фиком) победило все же первое воззрение. Независимо от тех соображений, которые сделали несомненными хемодинамические представления о мышечной деятельности, уже одно открытие ферментной активности миозина лишает убедительности аргумент Энгельмана. Кроме того, за время, истекшее со времени исторического спора, стало известным, что процесс гликогенолиза (идущий по установленному Парнасом принципу фосфоролитического и являющийся балансом не меньше чем двадцати промежуточных реакций) протекает с образованием фосфорных соединений нарастающего энергетического потенциала. Распад наиболее значимых из этих макроэргических соединений аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) происходит в реакции последней с миозином; последний „сам обеспечивает протекание той реакции, которая доставляет энергию, необходимую для осуществления его функции“ (Энгельгардт, 1945). Открытие этих отношений заполнило ту брешь между представлениями о процессах обмена и физиологической функции мышцы, которая существовала в течение долгого времени в хемодинамической теории. Здесь же следует напомнить, что представления о наличии в клетках высоко активных ферментных участков, находящихся в неясных отношениях к ее основной структуре, возникли в связи с тем, что ознакомление с ферментами происходило на примере пищеварительных соков, в которых они концентрируются в результате препаративной деятельности организма, а после — на образцах, получаемых из органов в результате препаративной деятельности биохимика, стремившегося к возможной очистке своего препарата (поверяемый основным образом по возрастанию его ферментной активности).

Несмотря на высокую познавательную ценность таких исследований, они, как правило, до последних лет не касались вопроса о связях поддающегося изоляции фермента с клеточной структурой. Между тем, эти связи могут не только замедлять ферментный процесс, ставя ферментный компонент в зависимость от функционального состояния клеточной структуры, но при меняющейся прочности этих связей, а равно при наличии иных факторов, регулирующих ферментную активность (наличие или отсутствие субстрата, коферментов, стимуляторов, ингибиторов, конкурентов), эта последняя может быть в ряде случаев даже замаскированной.

4. Открытие АТФ-азной активности миозина, как это следует из вышеизложенного, придало проблеме мышечной автоматии ферментологическое содержание, которое должно быть подвергнуто специальному обсуждению. При изучении мышечной деятельности существенно различать энергетическое содержание процессов сокращения и расслабления. Расслабленная покойная мышца обладает большей потенциальной энергией и должна получать ее в специальной биохимической реакции. Сокращенная же мышца, как это было показано на примере тонической мышцы моллюсков Парнасом, а затем Бете, и на примере некоторых форм сокращения скелетной мышцы позвоночных, затрачивает сравнительно небольшие количества энергии. Поэтому уже раньше считалось (Гурвич, 1930; Ritchie, 1933; Бауэр, 1935), что энергия требуется для перехода мышцы не в сокращенное, а в расслабленное состояние. После того как был открыт источник энергии для зарядки расслабления мышцы в виде АТФ, эта точка зрения, видимо, получает признание. Однако,

по наблюдениям Sz. Györgyi (1945), АТФ нужна и для расслабления и для сокращения, причем, в зависимости от концентрации ионов калия, она ведет то к одному, то к другому эффекту. Выражаясь словами этого автора, АТФ резко усиливает действие ионов калия, которым в связи с этим следует приписать весьма значимое влияние на функциональное состояние мышечного белка. По признанию Sz. Györgyi, нельзя пока с уверенностью сказать, происходит ли расщепление АТФ в процессе сокращения или расслабления мышцы. Необходимость присутствия АТФ для возникновения сокращения миозиновых препаратов может быть все же объяснена тем, что препараты эти должны быть предварительно приведены в состояние расслабления. В связи с тем, что „всякая протоплазма, сократимость которой вообще может быть выражена, умирает в состоянии сокращения“ (Фэрворн), следует обратить внимание и на то, что единственным фармакологическим агентом, который закономерно предупреждает такое сокращение, является катион магния, снижающий активность АТФ-азы и предупреждающий распад АТФ.

С конца прошлого столетия соли магния используются в качестве предпочтительного фиксатора морских беспозвоночных, сохраняющего присущую им в нормальном состоянии форму. На большом числе видов это показано известным нашим биологом Кольцовым. Предупреждение распада АТФ в условиях магнезиального наркоза теплокровных животных было недавно показано американскими авторами (Duboiz, Albaum a. Potter, 1943). Предупреждение распада АТФ при предупреждении сокращения мышцы, несомненно, свидетельствует о том, что минерализация фосфата происходит в процессе сокращения миозина (за кратковременное излощение мы не упоминаем о дифференцировке различных белков, участвующих в сокращении).

Не следует, однако, считать, что нарушение АТФ-азного эффекта должно, в свою очередь, обязательно предупреждать возможность сокращения: как показал Erdös в лаборатории Sz. Györgyi, никотиновое и хининное торможение ферментной активности миозина не нарушает возможности сокращения.

Предположение о том, что в стадии сокращения происходит активизация ферментных свойств миозила (в пользу этого высказался в 1940 г. Бэлицер), может быть подкреплено данными, полученными независимо от изучения обсуждаемого вопроса. Еще в начале 20-х годов было обнаружено (Abderhalden и Wertheimer, 1923), что при разнообразных формах мышечного сокращения (от стрихнинного тетануса и тетануса, вызываемого электрическим раздражением двигательного нерва, до мышечных конрактур, вызываемых различными фармакологическими агентами) в мышце резко увеличивается нитропруссидная реакция, свидетельствующая о появлении свободных сульфгидрильных групп (эти наблюдения повторно воспроизводились мною после появления названной работы).

Закономерно считать, что нитропруссидная реакция возникает в том самом белке, который участвует в сокращении, т. е. в миозине. Так как последний относится к ферментам, в активности которых сульфгидрильные группы играют существенную роль, то сокращение следует считать процессом, сопровождающимся самоактивизацией АТФ-азы.

5. Если бы ферментный процесс, возникающий при взаимодействии миозиновых препаратов с АТФ, сопровождался в одной из своих фаз сокращением, а в другой — расслаблением, то неизбежно возникали бы ритмические изменения в механических свойствах миозиновых нитей. Поскольку этот ритм не возникает, следует считать, что он либо не свойствен этим препаратам, либо для его возникновения необходимы дополнительные факторы.

Учитывая наблюдения Sz. Györgyi, свидетельствующие об исключительном значении калийных ионов в возникновении сокращений миофибриллярных нитей, следует предположить, что ритмические изменения в свойствах последних могли бы наступать в условиях ритмического повышения и понижения концентрации калия. Можно ли предполагать наличие такого цикла в мышечном обмене? Вопрос этот имеет решающее значение для проблемы автоматии, а потому должен быть подвергнут специальному рассмотрению.

Хорошо известно, что холинэргическое возбуждение, а равно мышечное сокращение сопровождаются „калийной волной“, возникающей благодаря освобождению калия из слабо диссоциирующих его соединений (Fenn, 1940); однако недостаточно ясно ближайшее содержание этого процесса.

Основные метаболиты углеводного обмена являются, по преимуществу, солями калия — главного неорганического катиона клеток. Будучи постоянным спутником гексозо- и триозофосфорных кислот, калий, кроме того, содержится в ряде иных солей органически связанной фосфорной кислоты, а особенно много его находится в креатинфосфате. В процессе обмена происходит ферментный перенос фосфатных групп с одного соединения на другое, а наряду с этим происходят процессы минерализации и эстерификации фосфата, причем калий в этом цикле претерпевает судьбу фосфатных групп, следуя за ними. Как это особенно ясно на примере креатинфосфата, в этих процессах может происходить связывание (при фосфорилировании креатина) и освобождение (при гидролизе креатинфосфата) ионов калия. Если допустить, что при снижении процессов минерализации фосфата и падении его концентрации возникает спонтанный распад креатинфосфата, то он должен сопровождаться ионизацией калия и способствовать сокращению миофибриллы. Это последнее должно включаться в обменный цикл, и его значение необходимо дополнительно рассмотреть. Можно думать, что при взаимодействии АТФ с миофибриллой происходит фосфорилирование последнего с образованием ближе пока не характеризуемого макроэрга — „фосфомиозина“.

Процесс сокращения, сопровождающийся минерализацией миофибриллярного фосфата и активацией ферментных свойств миозина (т. е. его способностью де- и рефосфорилироваться), содействует поэтому пластическому процессу — новообразованию распавшегося фосфомиозина. В процессе сокращения мышцы миозин, таким образом, освобождается не только от того избытка ионов калия, которые это сокращение вызвали, но и от тех, которые удерживались его фосфатной группировкой. Минерализация же фосфата, доставляя материал для сопряженного фосфорилирования, предупреждает дальнейший распад и обеспечивает реституцию креатинфосфата. Вместе с этим происходит перераспределение калийных ионов.

Ионы калия являются необходимыми и незаменимыми ионами натрия при переносе фосфатной группы с 3-фосфоглицерата и 2-фосфопирувата на креатин, а ионы кальция тормозят этот процесс (Boyer, Lardy a. Phillips, 1942). Отсюда следует, что креатинфосфат образуется в мышце только в виде калийной соли. Такая же специфичность калийных ионов обнаружена в процессах гликолиза срезов мозга (Ashford a. Dixon, 1935).

При оценке подобных взаимоотношений следует считаться с тем градиентом обмена и возбудимости, который обнаруживается не только в автоматически сокращающемся сердце, но и в лишенной автоматии скелетной мышце. Здесь он более высок в области нервных окончаний, а при денервации мышцы „концевая пластинка“ делается даже более чувствительной к ряду химических агентов; так, чувствительность ее к ацетил-

холину, никотину и кофеину повышается в тысячи раз (Kuffler, 1943). Градиент возбудимости к ионам калия здесь также значительно выше, чем в других участках мышечного волокна (Buchtal a. Lindhard, 1942). Поэтому не следует ожидать, что данные, получаемые при изучении миозиновых моделей, смогут быть отождествлены с теми, которые получаются при изучении физиологических структур.

После этих замечаний рассмотрим роль ионов калия в псевдоавтоматии скелетной мышцы, вызываемой некоторыми фармакологическими агентами.

6. Уже в течение многих лет известна сократительная деятельность скелетной мышцы, возникающая под влиянием разнообразных фармакологических агентов и выражающаяся в частых то ритмических, то беспорядочно наступающих вздрагиваниях (подергиваниях) различной амплитуды. Она наблюдалась под влиянием гуанидина (Fühner, 1907), дифенолов (Стерин, 1941), аконитина, вератрина (в последнем случае ритмические сокращения наблюдались в мускулатуре пиявки) и различных других веществ. В суждении о характере действия всех этих веществ на мышцу существенное значение имеет то обстоятельство, что они значительно увеличивают сократительную реакцию мышцы на пороговые концентрации калийных солей. Впервые это было установлено в 1939 г. Васц с сотрудниками на примере вератрина (в дальнейшем сенсibilизация к вератрину обнаружена на поперечно-полосатых мышцах и гладких мышцах позвоночных и беспозвоночных, кроме иглокожих и кишечнорастворимых) в отношении не только ионов калия, но в той или иной мере и ионов натрия, рубидия, цезия, аммония и бария. В том же году эти наблюдения были воспроизведены Дябловой в моей лаборатории на прямой мышце живота лягушки. Вератриновая сенсibilизация выражена особенно резко: амплитуда сокращений увеличивается после вератринизации в 20—30 раз (Дяблова, 1946). Позднее сенсibilизирующее действие было установлено в лаборатории Васц для аконитина и дельфинина, Harvey — для гуанидина, а недавно в моей лаборатории — для резорцина.

Из опытов Дябловой следует, что сенсibilизация эта взаимна и, например, гуанидиновые подергивания, исчезающие после отмывания гуанидина (т. е. при резком снижении его концентрации в стаканчике, в котором находится изолированная мышца), появляются вновь при воздействии пороговых концентраций хлористого калия. Возникает вопрос, в какой мере такая сенсibilизация к извне вводимым ионам калия может свидетельствовать о сенсibilизации мышцы к ионам калия ее внутренней среды. На этот вопрос, несомненно, следует ответить утвердительно, так как возникновение давно известной „вератриноиды“ (характерного изменения миограммы при отравлении мышцы вератрином) служит тому бесспорным доказательством. Поэтому возникновение спонтанных сокращений мышцы, находящейся под воздействием гуанидина и иных сенсibilизаторов к калию, может рассматриваться как проявление той фазы мышечного обмена, в которой происходит повышение концентрации калийных ионов.

То обстоятельство, что гуанидиновые подергивания, как показал Fühner, и резорциновые подергивания, как показал Стерин, подавляются солями кальция, вполне объясняется противокалийным эффектом последних. Так, при подавлении гуанидиновых сокращений портяжной мышцей солями кальция, сокращения эти тотчас возобновляются при дополнительном (без отмывания) прибавлении в стаканчик, в котором находится мышца, солей калия.

Поскольку та фаза калийного обмена мышцы, в которой происходит повышение концентрации ионизированного калия, в различных волок-

нах наступает не в одно и то же время, гуанидиновые сокращения прямой мышцы живота имеют неодинаковую амплитуду. Прозеринизация мышцы (самостоятельного влияния прозерина на калийные эффекты установить не удалось) ведет к резкому увеличению амплитуды гуанидиновых сокращений, которые одновременно делаются более редкими.

Это, несомненно, следует объяснить тем, что в сокращении одновременно участвует большее количество волокон. На портняжной мышце гуанидиновые сокращения носят ритмичный характер и отличаются равенством амплитуды и без дополнительных воздействий (в сокращении, как на то обратил внимание Fühner, принимает участие, в основном, та часть мышцы, в которой имеются нервные элементы). Недавно обнаружено (Torda a. Wolff, 1945), что и ряд мышечных метаболитов повышает сократительную реакцию прямой мышцы живота лягушки на ионы калия, таковы: гексозоdifосфат, бета-глицерофосфат, ацетилфосфат, креатин и креатинин (но не креатинфосфат). Степень повышения реактивности мышцы под влиянием этих веществ резко отстает от той, которая достигается ранее названными агентами, и неизвестно, могут ли они провоцировать спонтанную деятельность мышцы. Повышение сократительной реакции мышцы на ионы калия обнаруживается и под влиянием тиамин и его пирофосфата (следует упомянуть, что АТФ также способствует калийным сокращениям, а в высоких концентрациях вызывает сокращение и без внесения иных агентов, однако эти эффекты, как и в случае цитратов, оксалатов и фторидов, связаны с деионизацией кальция).

7. На излюбленном объекте изучения автоматики — на сердце лягушки — также были обнаружены эффекты сенсibilизации к ионам калия. Вполне понятно, что в этом случае показателем калийного действия будут, в основном, нарушения градиента автоматики и целостности сокращений отделов сердца, выражающиеся в возникновении гетеротопных очагов возбуждения, в феноменах экстрасистол, перистальтизма, фибрилляции. При суждениях о причинах возникновения этих симптомов следует учесть, с одной стороны, что калийные ионы способствуют повышению автоматизма как синусного, так и предсердного отдела сердца (кроме того они могут вести к перистальтизму желудочка), а, с другой стороны, что фармакологические агенты, сенсibilизирующие скелетную мышцу к ионам калия (аконитин и вератрин), хорошо известны как яды, вызывающие упомянутые выше расстройства сердечной деятельности. Труднее выявить эти нарушения в условиях повышения концентрации ионов калия в солевом растворе, питающем сердце, так как сердечная мышца значительно легче, чем скелетная, подвергается при этом параличу. Имеются, однако, наблюдения, показывающие, что, в условиях воздействия на сердце малых концентраций аконитина, соли калия могут вести к контрактуре сердца (Hueber, 1937).

В лаборатории Васц было найдено, что на сердце, подвергнутом аконитинизации, малые концентрации ионов калия ведут к позитивным хроно- и инотропным эффектам, а при повышении концентрации калия возникает резкое угнетение сердечной деятельности (не обнаруживаемое без предварительного воздействия аконитина). Такая же сенсibilизация к угнетающему действию ионов калия обнаружена под влиянием вератрина (аналогичные наблюдения с вератринизацией сделаны в моей лаборатории Мещерской-Штейнберг).

8. При рассмотрении изложенных экспериментальных данных прежде всего следует обратить внимание на сравнительно большой диапазон чувствительности отдельных волокон к ионам калия в пределах одной и той же мышечной структуры. Кроме того, выясняется, что реакция различных типов мышц на отдельные сенсibilизаторы не одинакова:

вератринизация, ведущая к ритмическим сокращениям в мускулатуре червей, в мышцах позвоночных ведет к реакции инного содержания; гуанидин, вызывающий ясную реакцию в скелетных мышцах, не влияет сколько-нибудь сходным образом на сердечную деятельность. С другой стороны, следует отметить, что некоторые из веществ, сенсibiliзующих к ионам калия скелетную и сердечную мышцу (аконитин и вератрин), резко повышают возбудимость чувствительных нервных окончаний кожи и слизистых оболочек. Поэтому следует сделать вывод, что при различии в характере реакции тех или иных органических и тканевых структур и различии между веществами, вызывающими эту реакцию, самый эффект сенсibiliзации к ионам калия является довольно распространенным и, вероятно, имеет место в отношении не только мышечных, но и других белков.

Уместно отметить также, что, наряду с алкалоидами, повышающими реактивность животных тканей к ионам калия (аконитин, вератрин, дельфинин), имеются алкалоиды (атропин, горденин и др.), которые, наоборот, понижают эту реактивность. Поэтому вполне допустимо (Карасик, 1945, 1946), что эти алкалоиды играют роль регуляторов калийного обмена в производящих растениях, и синтез их может находиться в корреляции с содержанием калийных солей в почве и с вариантами в белковом обмене растений, а регуляторная функция их может быть связана со способностью их изменять „емкость“ белков к калийным ионам.

Все эти замечания имеют существенное значение для суждений о роли калийного цикла для возникновения как „псевдоавтоматии“ скелетной, так и истинной автоматии сердечной мышцы. Дело в том, что гуанидиновые и резорциновые подергивания наблюдаются лишь в нервной части скелетной мышцы, не возникают при ее денервации и устраняются кураризацией. Очевидно, при курарном подавлении градиента мышечной возбудимости, реакции мышцы не могут сохранять прежнего характера (как, например, не удается вызвать ритмических сокращений в изолированной верхушке желудочка сердца). Кураризация нарушает и обменный градиент. Известно, что она предупреждает распад креатинфосфата, что возможно и нарушает реализацию гуанидинового эффекта (при вератринизации, наоборот, скорость расщепления креатинфосфата увеличивается; эти данные получил Nachmansohn в лаборатории Meyerhoff в 1929 г.). Поэтому то обстоятельство, что сенсibiliзация разыгрывается в синаптической области, т. е. в белковых структурах инного типа, чем миозин, не нарушает возможности использовать феномен псевдоавтоматии скелетной мышцы как показатель цикличности калийного обмена и чувствительности белков к колебаниям в концентрации калийных ионов.

Несмотря на то, что гуанидиновые подергивания подавляются кураре и усиливаются прозеринном, влияние гуанидина на холинэргическую структуру недостаточно ясно. Так, гуанидин не влияет, в противоположность холинэргическим агентам, на активность холинэстеразы (Minot, 1939), лишь слабо сенсibiliзирует ацетилхолиновые реакции, не способствует синтезу ацетилхолина (Torda a. Wolff, 1945, 1946), устраняет холиномиметическую остановку сердца лягушки, вызванную мускарином (Harnack a. Witkowski, 1876) и ареколином (Карасик и Танк, неопубликованные опыты).

В случае тех нарушений сердечной автоматии, которые ведут к возникновению гетеротопных очагов возбуждения и вызываются сенсibiliзаторами к калию, нет тех сомнений, которые могли бы иметь место в разобранным сейчас варианте, и эти нарушения вероятнее всего являются выражением повышенной чувствительности к калийным ионам,

концентрация которых циклически повышается в обмене сердечной мышцы.

Было бы неверным, если бы мы и в последнем случае не указали на связь между калийными и холинэргическими эффектами в процессах возбуждения сердца.

Так, в условиях воздействия на последнее малых концентраций аконитина, не только калий, но также ацетилхолин, а равно холин-миметически действующий пилокарпин могут вести к контрактуре, предупреждаемой атропинизацией (Hueber, 1937). Наряду с этим при атропинизации, предупреждающей возможность холинэргического торможения, ацетилхолин возбуждает сердечную деятельность, и этот эффект усиливается эзерином (McDowall, 1946).

9. Эти последние замечания приводят с неизбежностью к вопросу о взаимоотношениях между двумя „героями“ процессов возбуждения — калием и ацетилхолином. Первый из них является постоянным спутником автоматически протекающего обмена веществ клетки и присутствует в ней в сравнительно больших количествах. Его участие в обмене выражается в циклическом протекающем образовании солей разной степени диссоциации, и мы видели, что это участие может считаться важным фактором мышечной автоматии. Второй же, срочно образуясь и срочно распадаясь в ферментных процессах, делается в процессе эволюции нервной системы специфическим регулятором, через посредство которого она координирует функции отдельных органов. Является поразительным, насколько эти неорганический и органический катионы близки друг к другу по их поведению и физиологическим эффектам и насколько они взаимосвязаны друг с другом в процессах возбуждения. Не представляется возможным в пределах короткой статьи рассмотреть возможность участия ацетилхолина в автоматическом возбуждении. Существенные данные, которые могли бы быть оценены с этой точки зрения, содержатся в многочисленных исследованиях школы Л. А. Орбели, посвященных изучению эволюции нервно-мышечного прибора и перехода от автоматии к нервной регуляции; особенно же интересны в этом отношении работы, обнаруживающие возникновение ритмических сокращений в денервированной мускулатуре (Орбели, 1938, 1945). Ограничимся указанием, что Л. А. Орбели расценивает ацетилхолин „как один из тех возбудителей, которые являются виновниками некоторых форм автоматии“ (1945). Здесь же следует обратить внимание на те взаимоотношения, которые дают возможность сблизить по ферментологическому их содержанию резко противопоставляемые в их физиологической интерпретации процессы автоматии и нервной регуляции.

10. В холинэргической структуре протекают два специфических для нее ферментных процесса: образование и расщепление ацетилхолина. Соответственно этому в ней следует различать холинэргический и холинэстеразный компоненты.

Функция последнего характеризуется способностью:

а) рецепировать ацетилхолин, подвергаясь при этом легко обратимому типовому изменению и

б) расщеплять ацетилхолин, возобновляя при освобождении от продуктов его распада возможность новой рецепции, а стало-быть — проявлять свойства ритмического возбуждения. Мы используем этот термин, потому что не видим оснований различать структуру, обладающую холинэстеразной функцией от структуры, характеризующейся способностью при рецепции ацетилхолина давать феномен деполяризации и холинэргического возбуждения. Хотя традиционно предполагается, что ферментное расщепление ацетилхолина является боковым звеном холинэргического процесса (Feldberg, 1945), однако в пользу такой традиции

нет ни прямых, ни косвенных данных, а вопрос о том, успевает ли ферментный процесс расщеплять ацетилхолин и тем обеспечить ритм возбудительного процесса, принимает совершенно иное содержание, если принять, что холинорецепторы принадлежат структуре, обладающей ферментными свойствами (Карасик, 1945). Во всех изученных до сих пор вариантах холинэргического возбуждения, возникающего в физиологических условиях, образование ацетилхолина происходит в результате нервного импульса. Последний, таким образом, организует подачу субстрата холинацетилазным компонентом холинэстеразному.

Эти отношения могут быть сведены к отношениям потенциальной автоматии:

а) холинацетилазная структура способна к постоянной ритмичной деятельности, однако в физиологических условиях для возникновения таковой необходим нервный импульс;¹

б) холинэстеразная структура также способна к постоянной ритмичной деятельности, однако лишь при наличии субстрата, получаемого ею от холинацетилазного компонента.

Допускаемое нами сближение вполне оправдывается признанием за ферментными структурами свойств автоматии, являющихся первичными в сравнении с возникающими в процессе эволюции органической автоматией и нервной регуляцией, а потому оно не должно быть понято как смешение содержания двух физиологических понятий.

10. В заключение приведем еще один пример „псевдоавтоматии“, который служил Самойлову для иллюстрации его любимой мысли о круговом возбуждении, включающем организм во внешний мир с его разнообразными и постоянно действующими раздражителями (Самойлов, 1946).

В качестве прототипа такого возбуждения он рассматривал то явление, которое экспериментально вызывается в мышечном кольце из колокола крупной медузы: раздражение одного участка, в условиях одностороннего проведения возбуждения, вызывает сократительную волну, которая пробегает по кольцу, не угасая, многими часами. Одностороннее проведение возбуждения достигается кратковременной блокадой проводимости, вызванной либо механическим сдавливанием (Meuer), либо нагреванием (Ветохин). Здесь мы встречаемся со своеобразной автоматией проводника „бесконечной“ длины. В этом варианте нет ритмичного раздражения, и роль последнего играет возбужденное состояние одного участка, переходящее на другой без декремента. Приведенный пример показывает, что для проблемы автоматии имеет значение выяснение взаимоотношений не только между биоструктурой и агентами окружающей ее среды, но и между возбужденным и невозбужденным ее участками, так как при изучении этих взаимоотношений мы встречаемся с вопросами близкого содержания. Отметим поэтому, что, наряду с давно уже выявленной ролью в распространении возбуждения ионов калия, в последнее время оживленно дискутируется участие в этом процессе ацетилхолина, а стало-быть — его ферментного синтеза и расщепления.

Проблема автоматии давно не подвергалась обсуждению в отечественной литературе и рассмотрение ее в несколько более расширенном,

¹ Последний вероятнее реализуется через посредство ионов калия, которые ведут к выходу ацетилхолина, как то имеет место при инъекции калийных солей в ряде органов (верхнем шейном узле, сердце, языке, слюнной железе). Действие ионов калия может выражаться: а) в повышении синтеза ацетилхолина (он было обнаружено под влиянием ионов калия в опытах *in vitro*) и б) в освобождении ранее синтезированного ацетилхолина из его комплекса с холинацетилазой. С этого последнего эффекта и могла бы начаться реализация нервного импульса.

чем это делалось раньше, понимании вполне оправдывается, по мнению автора статьи, теми новыми представлениями, которые возникают в физиологии и фармакологии в связи с открытиями биохимического содержания.

ЛИТЕРАТУРА

- Белидер В. А. Химические превращения в мышце. М.—Л., 1940.
 Дяблова П. Е., Физиол. журн. СССР, 32, № 5, 1946.
 Карасик В. М., Усп. совр. биол., 20, № 2, 1945; 21, № 1, 1946.
 Любимова М. Н. и В. А. Энгельгардт, Биохимия, 4, № 6, 1939; № 7, 1942.
 Орбели Л. А. Лекция по физиологии нервной системы. 3-е изд., М.—Л., 1938.
 Орбели Л. А., Тр. Физиол. инст. им. И. П. Павлова, I, 1945.
 Самойлов А. Ф., Усп. эксп. биол., 7, № 1, 1922.
 Самойлов А. Ф. Избранные статьи и речи. М.—Л., 1946.
 Стерин И. Е., Физиол. журн. СССР, 20, 330 и 678, 1936; диссерт., 1942.
 Энгельгардт В. А. Изв. Акад. Наук СССР, сер. биол., № 2, 1945.
 Abderhalden E. u E. Wertheimer, Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol., 200, 1923.
 Ashford C. A. a. R. C. Dixon, Biochem. J., 29, No 1, 157, 1935.
 Bacq Z. M. et Goffert, Arch. intern. de physiol., 49, No 2; 53, No 1, 1939.
 Boyer, Lardy a. Phillips, J. Bioch., 740, 673, 1942.
 Buchtal F. a. J. Lindhard, Acta Physiol. Skand., 4, 136, 1942.
 McDowall, J. of. Physiol., 104, No 4, 1946.
 Dubois, Albaum a. Potter, J. Biol. Chemistr., 147, 699, 1943.
 Feldberg W., Physiol. Rev., 25, No 4, 1945.
 Fenn W., Physiol. Rev., 16, 1936; 20, 1940.
 Fühner H., Arch. Pharmacol. u. Exp. Pathol., 58, 1907.
 Hueber, Arch. Pharm. a. Exp. Path., 187, 1937.
 Kuffler S., J. of Neurophysiol., 6, No 2, 1943.
 Minot A., J. Pharmacol. a. Exp. Ther., 66, 453, 1939.
 Szent-Györgyi A., Бюлл. эксп. биол. и мед., 20, № 1—2, 1945.
 Torda C. a. H. Wolff, Proc. Soc. Biol. a. Exp. Med., 58, No. 3, 1945.
 Torda C. a. H. Wolff, Amer. J. of Physiol., 145, No 3, 1946.

PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF THE AUTOMATIE

V. M. Karassik

Chair of Pharmacology of the Leningrad Pediatric Institute

Страница 474

О РЕФЛЕКТОРНОМ ИЗМЕНЕНИИ АДАПТАЦИОННО-ТРОФИЧЕСКИХ ВЛИЯНИЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ВОЗБУДИМЫЕ ТКАНИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА

К. Х. Кекчеев

Отдел психофизиологии Института психологии Академии педагогических наук, Москва

Изменение интенсивности адаптационно-трофических влияний на возбудимые ткани достигалось в большей части экспериментов Л. А. Орбели и его школы путем экстирпации симпатических узлов (нервов) или же с помощью ирритативных воздействий (Орбели). Эти методы, как правило, к человеку не применимы, а между тем изучение закономерностей изменения адаптационно-трофических влияний у человека, ввиду их огромного значения в его жизни, представляется весьма важным и интересным. В школе Л. А. Орбели показано, что возможно рефлекторным путем получить изменение интенсивности этих влияний. Нанося умеренные раздражения на кожную поверхность лягушки, получали повышение работоспособности утомленной мышцы, изменение порогов ее возбудимости, изменение хронаксии как самой мышцы, так и ее двигательного нерва и ускорение процесса окоченения. Наши исследования, выполненные в 1944—1947 гг. при участии Добряковой, Дубинской, Рождественской, Шварц и Шеваревой, выявили полную возможность получать на человеке изменение адаптационно-трофических влияний вегетативной нервной системы на возбудимые ткани, включая и мозговую ткань. Одновременно удалось установить основные закономерности этого изменения и выявить физиологические механизмы.

МЕТОДИКА

Подвергались раздражению вкусовой, обонятельный, зрительный и температурный рецепторы. Измерялись пороги ахроматического зрения, электрическая чувствительность языка и глаза, частота пульса и записывалась электрокардиограмма. В опытах, где измерялись пороги ахроматического зрения, испытуемый сидел в темной комнате 50 мин. до достижения полной темновой адаптации. Из вкусовых раздражителей преимущественно применялись сахар, шоколад и хинин; раздражение температурных рецепторов осуществлялось путем обтирания лица и шеи полотенцем, смоченным холодной или теплой водой. Электрокардиограммы записывались при средней или большой скорости ленты; ватем электрокардиограммы, полученные во время самого раздражения рецепторов и в течение первой, пятой и последующих минут после окончания раздражения, промерялись; определялись длительности систолы и диастолы в каждом цикле, их соотношение и кривые частот различных длительностей.

В опытах, в которых изучалось изменение адаптационно-трофических влияний на мозговую кору, качественно и количественно учитывалась производимая испытуемым умственная работа. В качестве последней была взята шифровка определенного текста, передача и прием на слух заранее подобранных текстов с помощью азбуки Морзе и определение на слух длительности временных промежутков при посредстве специального прибора, так называемого „Zeitsinnapparat“.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

В первой серии опытов изучалось направление сдвигов чувствительности двух рецепторов при раздражении третьего (Добрякова). В частности, измерялись тактильная (т) и слуховая (с) чувствительности при действии светового раздражения (табл. 1) и электрическая чувствительность глаза (гл) и языка (яз) при раздражении вкусового рецептора (табл. 2).

Таблица 1

Изменение тактильной и слуховой чувствительности под влиянием светового раздражения

Время от начала опыта (в мин.)	И с п ы т у е м ы е									
	В.		Т.		Т.		Е.		П.	
	т	с	т	с	т	с	т	с	т	с
Фон	27	960	28	6400	29	9600	25	9025	31	7740
5	27	480	33	7740	40	10400	26	8460	33	8100
8	28	840	31	7570	34	12320	34	9800	36	8200
1	24	530	33	6560	—	—	31	10000	29	7740
5	—	—	—	—	34	9600	29	7225	—	—
10	25	840	29	7056	29	10000	24	7740	29	7740
15	—	—	—	—	—	—	26	8100	31	7570

Таблица 2

Изменение электрической чувствительности глаза и языка при раздражении вкусового рецептора

Время от начала опыта (в мин.)	И с п ы т у е м ы е											
	В.		С.		С.		К.		К.		К.	
	гл	яз	гл	яз	гл	яз	гл	яз	гл	яз	гл	яз
Фон	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1	82	58	72	24	86	53	74	62	85	33	68	39
5	84	95	75	39	91	63	78	82	90	38	73	91
10	74	114	82	53	95	85	85	107	105	100	73	95
15	118	114	90	113	100	81	93	100	—	—	—	—
20	—	—	—	—	100	85	100	100	—	—	82	100

Рассмотрение данных, приведенных в обеих таблицах, приводит нас к выводу, что при раздражении одного рецептора чувствительность остальных изменяется синхронно и однозначно. (В редких случаях чувствительность двух рецепторных систем изменяется в противоположных направлениях и не одновременно). Так как, по взглядам Орбели, никем не оспоренным, чувствительность рецепторов определяется вегетативной нервной системой, то мы можем заключить на основании результатов, приведенных выше и полученных в сотнях других опытов, что раздра-

жение одного рецептора изменяет чувствительность всей сенсорной сферы мозга в одну и ту же сторону.

Так как эффекты вегетативной нервной системы всегда носят, как известно, диффузный, иррадиированный характер и не ограничиваются одним каким-либо органом тела, то естественно было ожидать, что при раздражении любого органа чувств мы должны получить сдвиги, хотя бы и очень слабые, во всем теле, во всех его органах и системах. Для уточнения результатов, полученных нами в 1940 г., нами были поставлены в последнее время эксперименты, в которых одновременно изучались сдвиги порогов рецепторов и деятельности сердечно-сосудистой системы (Рождественская, 1947). Результаты представлены на рис. 1 и 2.

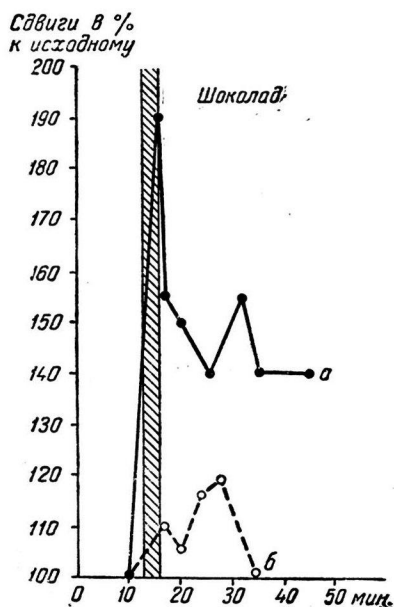


Рис. 1. Влияние шоколада на чувствительность ахроматического зрения (а) и частоту сердечных сокращений (б).

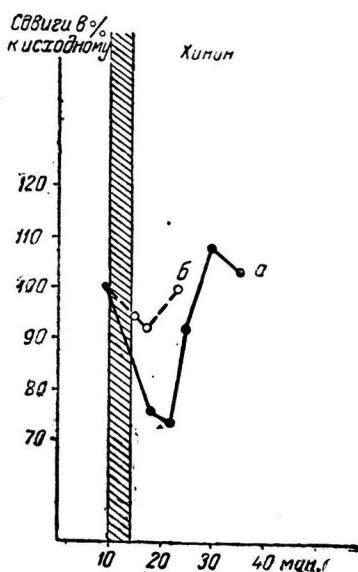


Рис. 2. Влияние хинина на чувствительность ахроматического зрения (а) и частоту сердечных сокращений (б).

В случае сладкого раздражителя (шоколад), сдвиги чувствительности ахроматического зрения и частоты пульса синхронны и однозначны (повышение). Если же споласкивать ротовую полость испытуемого раствором хинина, то сдвиги также будут синхронными и однозначными, но в другую сторону (понижение).

Для суждения о роли симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в изменении частоты сердечных сокращений, вызванном раздражением одного из рецепторов, были тщательно промерены по электрокардиограмме длительности каждой систолы и диастолы ряда сердечных циклов до и после раздражения рецептора. Оказалось, что в первую очередь и в большей степени подвергается изменению диастола. Кривые рис. 3 представляют собою кривые распределения длительностей диастол при раздражении вкусового рецептора шоколадом (слева) и хинином (справа). Сплошные линии соответствуют нормальному состоянию, пунктирные — соответствующему времени после раздражения (15 сек., 5 мин., 10 мин., 15 мин.). Явственно видно, что „сладкое“ смещает частоты влево, а горькое — „вправо“, т. е. учащение

сердечных сокращений достигается за счет укорочения диастол, а урежение сердечных сокращений — за счет удлинения диастол. Бросается в глаза увеличение аритмии после раздражения (кривые распределения уплощены). Взаимное уравнивание влияний обоих отделов вегетативной нервной системы в нормальном состоянии сменяется после раздражения борьбой влияний, что влечет за собою появление временной аритмии.

Таким образом, можно считать, что в рефлекторном изменении адаптационно-трофических влияний участвует не только симпатический отдел, но и парасимпатический.

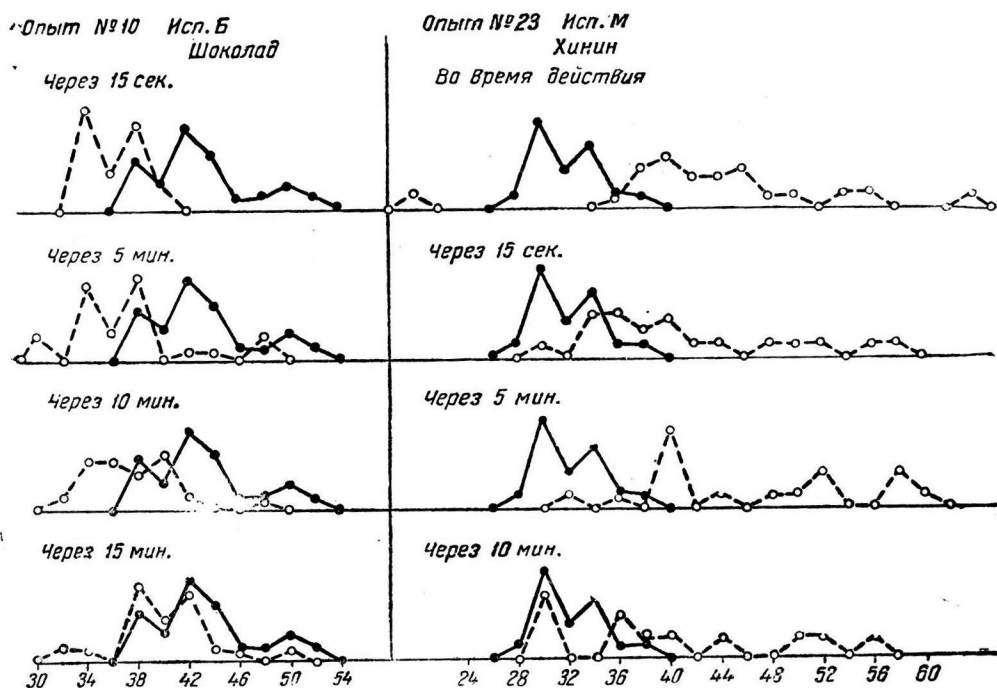


Рис. 3. Распределение длительностей диастол при раздражении вкусового рецептора шоколадом (слева) и хинином (справа). Сплошные линии — исходный фон, пунктирные — через соответственное время после раздражения.

Если к этому прибавить, что применение так называемых „вегетативных проб“ Ашнера—Данини, Луга, Абрамса и др. сопровождается не только изменением частоты пульса, чем интересуются по преимуществу клиницисты, но и резким изменением зрительных порогов (Кекчеев, 1940), то характер сдвигов при раздражении органов чувств станет для нас совершенно ясным: мы имеем дело с вегетативным рефлексом, охватывающим ряд органов человеческого тела.

Мы не ограничились изучением изменений чувствительности органов чувств и частоты пульса, а пошли дальше и приступили к исследованию вопроса об изменениях в психической деятельности человека при раздражении органов чувств. Между функциональным состоянием мозговой ткани и характером психических процессов должна существовать связь, и, изменяя состояние мозговой ткани, мы естественно должны были получить и изменения течения психических процессов. Это и подтвердилось в специальной серии опытов (Кекчеев, 1947).

В лаборатории Л. А. Орбели было показано в 1930 г., что экстирпация верхнего шейного симпатического узла у собаки ведет к ослаблению ее условно-рефлекторной деятельности (Асратян). Следовательно, вегетативная иннервация мозговой коры может считаться доказанной. Перед нами встал вопрос, нельзя ли рефлекторным путем изменить функциональное состояние мозговой коры у человека и тем самым повлиять на ход психических процессов.

Так как действие симпатической нервной системы проявляется, как известно, лучше всего на фоне утомления и, вообще, гипостенического состояния, то испытуемые предварительно приводились в состояние сонливости с помощью половинной дозы веронала (0.15). Затем давался один

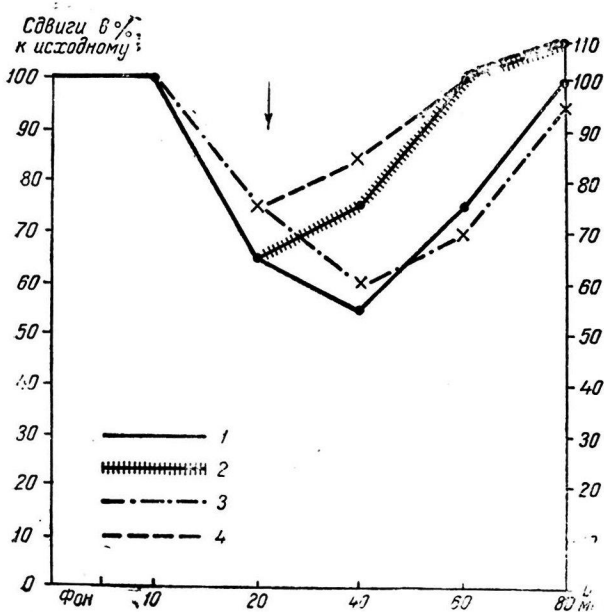


Рис. 4. Чувствительность ахроматического зрения (1) и продуктивность умственной работы (3) после приема веронала; то же после раздражения холодной водой (2, 4).

из предложенных нами „физиологических стимуляторов“ (вкусовой или холодовый раздражитель, форсированное дыхание). Результаты представлены на рис. 4.

Мы видим, что под влиянием снотворного средства (веронала) понижается чувствительность ахроматического зрения (сплошная линия) и ухудшается процесс запоминания (пунктирная линия). Обе кривые проходят через минимум приблизительно спустя 45—50 мин. после начала опыта, затем, в связи с выделением веронала почками, отмечается возвращение обеих кривых к первоначальному уровню. Если же, не дожидаясь падения обеих кривых до минимума, воздействовать на испытуемого холодовым или вкусовым раздражителем, то как чувствительность ахроматического зрения, так и процесс запоминания начнут улучшаться, несмотря на наличие веронала в крови (Шварц). Это указывает, с нашей точки зрения, на параллелизм изменений в сенсорной сфере мозга и в тех областях мозговой коры, деятельность которых связана с процессами запоминания. Вызванный раздражением органа чувств

вегетативный рефлекс распространяется, следовательно, и на мозговую кору за пределами ее сенсорных областей.

Аналогичные результаты получились у нас и с оценкой длительности временных промежутков (Шеварева). Уменьшившаяся в результате утомления точность оценок снова возрастает после применения раздражителя, действующего на один из органов чувств испытуемого (табл. 3).

Количество зашифрованных букв, уменьшающееся под влиянием утомления к концу опытов, снова возрастает при применении одного из раздражителей (Вознесенская).

В заключение, нами были поставлены эксперименты с координацией движений. Точность воспроизведения движений руки вслепую постепенно в течение опыта уменьшается под влиянием утомления и длины траекторий воспроизводимых испытуемым движений и сильно отклоняется от заданной в начале опыта величины (50 см). Если же в это время воздействовать на испытуемого тем или иным раздражителем (относи-

Таблица 3

Изменение точности оценки временных промежутков под влиянием раздражения органов чувств

Испытуемые	В е л и ч и н а о ш и б к и			
	в абсолютных величинах		в процентах	
	до опыта	после опыта	до опыта	после опыта
И-в { контроль	2.7	3.4	100	126
	холод 2.8	2.3	100	82
Ш-ва { контроль	3.9	4.8	100	123
	холод 2.7	2.0	100	74
Ц-на { контроль	4.2	5.7	100	136
	холод 4.3	3.8	100	89

Таблица 4

Изменение координации движений после раздражения вкусового рецептора

Время от начала опыта (фон)	Длина воспроизводимых движений в см								Длина воспроизводимых движений				
	44	46	48	50	52	54	56		42	44	46	48	50
1—5 мин. (1-й период) . . .	8	19	21	26	19	7	—		25	25	40	10	—
6—10 мин. (2-й период) . . .	—	9	35	39	17	—	—		3	25	54	18	—
Дача раздражителя													
11—15 мин. (3-й период) . . .		26	62	11					8	75	17		

тельно слабым и кратковременным), то точность оценки испытуемым собственных движений и их координация резко возрастут (табл. 4).

Мы видим, что под влиянием утомления движения становятся неодинаковыми и отличными от заданной длины (50 см). Кривая распределения уплощается. Раздражение органа чувств влечет за собою приближение длин движений к первоначально заданной величине или близкой к ней (цифры в рамке).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эксперименты первых серий показали, что раздражение того или другого органа чувств адекватным для него раздражителем достаточной интенсивности влечет за собою синхронное и почти всегда однозначное изменение функционального состояния сенсорной сферы мозга, сердечной деятельности, а по данным других авторов, электрического сопротивления кожи, психогальванического рефлекса и т. д. Подобные изменения отмечаются и при применении вегетативных клинических проб. Все это, вместе взятое, свидетельствует о том, что так называемое „инадэquateное действие раздражителей“ или „взаимодействие афферентных систем“ (Орбели) есть проявление вегетативного рефлекса с характерным для него диффузным действием. Как показали другие наши опыты, слабые или кратковременные раздражения вызывают улучшение состояния органов чувств, „сенсibiliзируют“ их, в то время как сильные или длительно действующие раздражители вызывают ухудшение состояния органов чувств, „десенсибилизируют“ их. На этом основано применение слабых раздражителей (холода, вкусовых веществ, форсированного дыхания) для сенсibiliзации органов чувств (Кекчеев, 1946).

Опыты, в которых наряду с измерением чувствительности органов чувств изучались изменения в течении психических процессов, приводят нас к заключению, что вегетативный рефлекс охватывает всю центральную нервную систему, включая и мозговую кору. Становится понятным, почему сенсibiliзирующие факторы являются одновременно и стимулирующими для центральной нервной системы. Освежающее действие холодной воды или легких физкультурных упражнений в состоянии утомления (гипостении), объяснявшееся ранее как результат сосудистых факторов (ускорения венозного кровообращения, перераспределения крови в организме и т. п.), может быть истолковано ныне в свете описанных выше экспериментов, как результат прямого действия на мозговую ткань адаптационно-трофических влияний, изменившихся рефлекторным путем при раздражении температурных рецепторов или проприорецепторов.

Наши опыты с раздражением интеро- и проприорецепторов показали, что вегетативный рефлекс может быть вызван и с внутренних рецепторных полей человеческого тела. Следовательно, можно предположить с большой долей вероятности, что функциональное состояние центральной нервной системы в значительной степени определяется афферентными импульсами не только из экстерорецепторов, но и импульсами из интеро- и проприорецепторов. Огромное число афферентных импульсов из проприорецепторов с их малой адаптацией во время тяжелой или длительной мышечной работы не может не вызвать вегетативных рефлексов (первичных и вторичных) и повести к ухудшению функционального состояния центральной нервной системы, что квалифицируется обычно как мышечное утомление (Кекчеев, 1946).

Длительное или сильное действие раздражений, падающих на экстерорецепторы (сильный свет, шум, тряска, холод, жара и т. п.), может также повлечь за собою понижение функционального состояния цен-

тральной нервной системы, что получило общее название „гипостении“. С этой точки зрения утомление есть частный случай гипостении, вызванный массовым поступлением в центральную нервную систему мало адаптируемых проприоцептивных импульсов.

Изучение рефлекторных изменений адапционно-трофических влияний на возбудимые ткани может дать в будущем много ценных данных для понимания механизма наступления и устранения гипостенических состояний и, в частности, мышечного утомления. Рефлекторные изменения адапционно-трофических влияний лежат в основе предложенных в последнее время способов сенсбилизации зрения и слуха и ускорения периода темновой адаптации.

ВЫВОДЫ

1. В основе взаимодействия различных афферентных систем (инад-экватного действия раздражителей) лежит физиологический механизм вегетативного рефлекса с диффузным действием.

2. При раздражении органов чувств адекватными для них раздражителями достаточной силы изменяются адапционно-трофические влияния не только по отношению к другим органам чувств, но и по отношению к самой центральной нервной системе, включая кору, что находит выражение в изменении умственной работоспособности.

ЛИТЕРАТУРА

- Кекчеев К. Х., *Клинич. медиц.*, № 4, 1940; *Ночное зрение*. Изд. „Сов. наука“, 2-е изд., 1946; *Интерорецепция и проприорецепция и их значение для клинки*. Медгиз, 1946; *Вопросы психофизиологии*. Сб. статей под ред. К. Х. Кекчеева; *Изв. Акад. педагогич. наук*, № 8, 1947.
- Орбели Л. А., статьи „Вегетативная нервная система“ и „Трофика“ в „Большой медицинской энциклопедии“; *Физиол. журн. СССР*, 17, 1105, 1934; 15, 1, 1932.

ON THE REFLEX CHANGES OF ADAPTIVE-TROPHIC INFLUENCES OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM UPON THE EXCITABLE TISSUES OF THE HUMAN ORGANISM

K. Ch. Kekcheev

The Psychophysiology Department of the Institute of Physiology of the Academy of Pedagogical Sciences, Moscow

О СТРУКТУРНЫХ ПРОЦЕССАХ В НЕРВЕ

Е. В. Корнакова, Г. М. Франк, Л. Н. Штейнгауз

Физиологический институт им. акад. И. П. Павлова Академии Наук СССР

При рассмотрении физико-химической природы проведения нервного импульса могут быть три пути в создании теоретических построений. Первый путь исходит из признания первенствующего значения электрических явлений в субстрате, и в первую очередь явлений деполяризации некоторых граничных поверхностей. С этой точки зрения распространение возбуждения есть, прежде всего, распространение нарушения электрического равновесия системы, понимая под последним не только изменение распределения электрических зарядов, но изменение „электрических свойств“ субстрата. Второй путь исходит из появления или отщепления специфических веществ или просто активных веществ. Здесь следует говорить о первенствующем значении некоторой „химической волны“, наподобие цепной реакции распространяющейся по нервному волокну и ограничиваемой в скорости распространения своеобразием структуры субстрата. В этом втором случае именно нарушение химического равновесия является основным движущим механизмом генерализации процесса, а электрическая реакция — лишь сопутствующим следствием этих химических нарушений.

Наконец, мыслим и третий путь: принятие за основу передачи возбуждения непосредственных изменений структуры субстрата или, как мы предлагаем обозначать, „структурных процессов“. Здесь имеется в виду изменение геометрической формы и взаиморасположения или ориентации структурных элементов — молекулярных комплексов или мицелл. Как и во втором случае, электрические явления признаются вторичными и обуславливаются нарушением и восстановлением структурных соотношений. И здесь не только не исключается, но является необходимым участие химических механизмов; однако последние могут играть роль, с одной стороны, „затравки“ для распространяющихся структурных нарушений, с другой стороны, энергетической основы для восстановления структуры.

Само собой разумеется, что изложенное разделение путей гипотетических построений носит нарочито схематический характер. Несомненным, однако, является факт наличия всех трех категорий процессов (электрических, химических и структурных) в основе явлений, присущих живому субстрату и обозначаемых как явления возбуждения. Несомненно, законной является также попытка определения взаимосвязи между этими категориями процессов, их причинной зависимости или последовательности.

При раздражении некоторых растительных клеток мы встречаемся с изменениями, которые по своему характеру могут считаться аналогичными изменениям, возникающим в такой высокодифференцированной

и специализированной возбудимой ткани, как мышца. В обоих случаях имеет место электрическая реакция, активизация определенным образом направленных химических процессов и, наконец, изменение коллоидного состояния субстрата, его упруго-вязких свойств. Несмотря на существенное различие временных и энергетических параметров процесса, целый ряд типичных черт является основой признания общности явлений возбуждения, свойственных живому субстрату.

Благодаря успехам современной биохимии и использованию физиологами современных тончайших физических методов исследования, эта общность еще более вырисовывается в явлениях, протекающих при возбуждении мышцы, с одной стороны, и нерва, с другой. Однако в этом сравнении выпадает одна, весьма существенная сторона. Если изменение упруго-вязких свойств мышечного волокна, возникающее как следствие „структурных процессов“, весьма характерно для возбуждения мышцы и распространения этого возбуждения по мышечному волокну, эта категория явлений для нерва практически не исследована.

Таким образом, обсуждая вопрос о соотношении между электрическими, химическими и структурно-механическими явлениями в механизме распространения возбуждения по нерву, мы не находим в имеющемся фактическом литературном материале оснований для того, чтобы вынести окончательное суждение о роли именно структурных процессов. В то же время возникает вопрос: существует ли в этом отношении между нервом и мышцей принципиальное различие или же лишь количественное несоответствие, затрудняющее изучение этой стороны явлений, наподобие того, как было в свое время с изучением теплопродукции нерва?

Последнее нужно считать более вероятным. Весь накопленный к настоящему времени фактический материал о физико-химических основах возбуждения свидетельствует не только о связи между возникновением возбуждения и оптически открываемым изменением структуры живой протоплазмы, но и о непосредственном сдвиге ее механических свойств. Типичным, в частности, является изменение вязкости. Более того, это должно непосредственно относиться и к элементам нервной ткани.

Ряд хорошо известных наблюдений в области витальной микроскопии показывает, что нервная клетка меняет свое коллоидное состояние в результате раздражения (Б. И. Лаврентьев и сотрудники), а в живых нервных волокнах головастика различные воздействия проявляют фибриллярную структуру (Шпейдель). Поэтому весьма вероятно, что эти морфологически наблюдаемые изменения в элементах нервной ткани могут быть открыты и при непосредственном изучении ее упруго-вязких свойств.

Именно эту попытку выяснить возможность наблюдения изменений механических свойств нерва для различных его функциональных состояний поставили авторы задач настоящего исследования. Решение этой задачи должно было явиться необходимым предварительным этапом для подхода к вопросу, поставленному в начале настоящей статьи о роли структурно-механических процессов в сочетании с электрическими и химическими в механизме возникновения и распространения возбуждения.

Самая постановка такого рода исследования, вытекающая из общепфизиологических представлений об эволюции функций, могла явиться лишь в результате той идейной направленности, которой авторы обязаны своему руководителю — Леону Абгаровичу Орбели. Посвящая ему настоящую работу, авторы выражают ему глубокую благодарность за неизменное внимание, руководство и заботу.

МЕТОДИКА

При разработке методики наблюдений авторы руководствовались двумя условиями: во-первых, метод должен, регистрируя изменение механических свойств нерва, указывать на изменение вязкостных свойств или же на изменение некоторой комплексной величины, в которой вязкостные свойства играли бы существенную роль; во-вторых, должна быть созданы условия для непрерывной регистрации этих изменений у живого нерва, при одновременной возможности воздействовать на его функциональное состояние, не прерывая хода наблюдений.

После целого ряда проб наиболее удачным оказалось наблюдение „вязкостного торможения“ при принудительном закручивании нерва, непрерывно проводимом в виде вращательных движений переменного направления.

Принципиальная схема установки изображена на рис. 1.

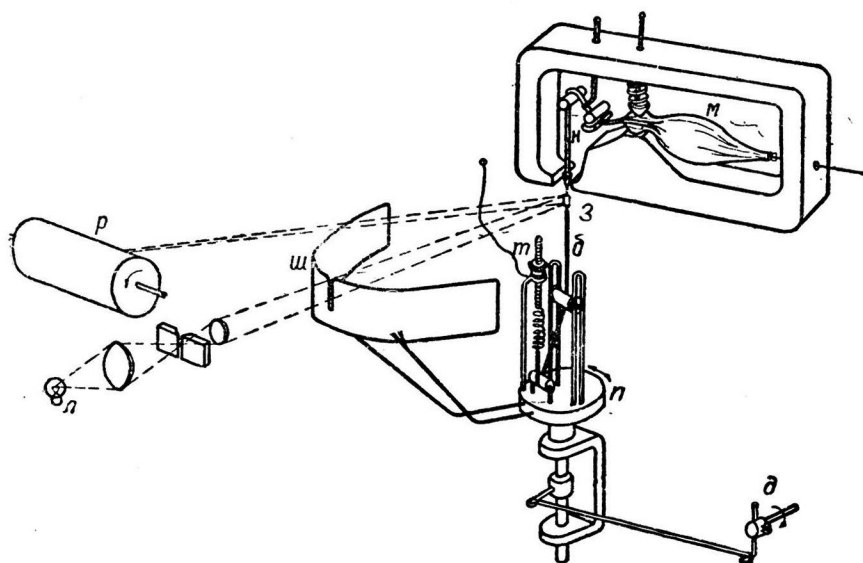


Рис. 1.

Нервно-мышечный препарат *н-м* помещается в особой формы влажную камеру, сделанную из плексигласа. Съемными крышками служат стеклянные пластинки (на рисунке не показаны). Свободный свисающий конец седалищного нерва *н*, перекинутый через два стеклянных цилиндрика, с помощью чрезвычайно легкого сцепного приспособления, соединен с тоненьким штифтиком, на котором укреплено зеркальце осциллографических размеров (*з*).

Нижний конец штифтика, в свою очередь, соединен с бронзовой ленточкой *б* типа гальванометрического подвеса. Ленточка, перекинутая через два блока, другим своим концом прикреплена к пружинке и далее к штифту, с нарезкой на небольшом кронштейне на столике *п*. Столик *п* способен поворачиваться вправо и влево вокруг вертикальной оси, закручивая бронзовую ленточку *б*, а через нее и нерв *н*.

Передвижением, по вертикальным направляющим, первого верхнего блока, через который перекинута бронзовая ленточка, можно менять рабочую длину бронзовой ленточки, т. е. величину упругой связи, передающей закручивание нерву при повороте столика.

С помощью гайки *т* на штифте, к которому прикреплен конец бронзовой ленточки, можно этот штифт перемещать вверх или вниз, меняя натяжение бронзовой ленточки *н*, тем самым, натяжение нерва.

Мерой натяжения служит длина слабой пружины, соединяющей бронзовую ленточку со штифтом. Практически величина натяжения могла быть изменена в пределах от 0.5 до 2 г.

Ось столика π шатунным приспособлением связана с осью моторчика Уоррена таким образом, что при полном обороте оси моторчика δ столик совершает поворотные движения вправо и влево от своего нулевого положения (изображено на рис. 2) на одинаковый угол, который можно менять. Нами был выбран угол $\pm 45^\circ$. Такие колебательные движения с полной амплитудой поворота 90° совершаются непрерывно во время хода опыта с периодом в 1 сек.

Если бы поворачивающийся столик был жестко соединен с концом нерва, совершенно естественно, что зеркальце, помещенное в месте стыка, совершало бы строго одновременные движения. Бронзовая ленточка необходима как промежуточная упругая связь, не обладающая сама по себе никакой вязкостью. Она подобрана такой, чтобы при повороте столика на какой-то угол (в статических условиях) зеркальце поворачивалось бы на половинный угол, что свидетельствует о том, что упругие моменты нерва и ленты примерно равны. Поэтому, благодаря этой тонкой бронзовой ленточке, осуществляющей упругую связь, „вязкостное торможение“ при периодическом закручивании нерва (т. е. в динамических условиях) приводит к некоторому отставанию в повороте конца нерва, а следовательно, и зеркальца. Таким образом, имеет место отставание по фазе колебаний зеркальца от системы, задающей закручивание, обусловленное внутренним трением, т. е. вязкостными свойствами нерва.

Для того чтобы это отставание сделать удобно наблюдаемым, введено следующее приспособление. Пучок света от осветителя λ падает на зеркальце не непосредственно, а через узкую щель в подвижной шторке μ , укрепленной на закручивающем столике. Шторка с щелью установлена таким образом, что свет попадает на зеркальце лишь

в то мгновение, когда движущийся столик, закручивающий нерв, возвращаясь в своем качении справа или слева, проходит нулевое положение. Свет, отраженный от зеркальца и проходящий поверх шторки, вспыхивая на долю секунды, на экране или ленте кимографа ρ отмечает своим положением степень отставания зеркальца.

Схематически это представлено на рис. 2 в четырех положениях шторки, зеркальца и хода падающего и отраженного пучков света.

Положение 1 — начальное. Закручивающий столик, а следовательно, и шторка с прорезью находятся в нулевом положении. Свет проходит через щель и, отражаясь,

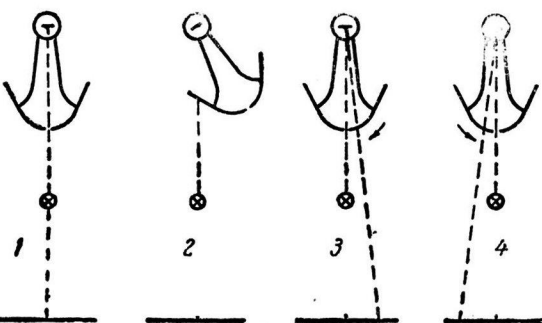


Рис. 2.

возвращается на экран в той же вертикальной плоскости. Положение 2 — началось вращение. Столик и шторка повернулись направо, прорезь на шторке ушла в сторону, свет на зеркальце не попадает. Положение 3 — столик со шторкой после отклонения вправо проходит через нулевое положение и в это мгновение свет, попадая на зеркальце, дает пятно на экране. Однако это пятно смещено от центрального положения на некоторый угол, так как вязкость нерва тормозит, как было сказано, движение зеркальца. То же повторяется при дальнейшем движении, т. е. повороте в левую сторону и возвращении с левой стороны снова в нулевое положение, отмеченное на схеме цифрой 4. В этом случае, т. е. возвращении с левой стороны, отставание зеркальца скажется также в смещении от центрального положения, однако по другую его сторону. Таким образом, при непрерывных вращательных движениях столика будут возникать световые пятна то справа, то слева от центрального положения, и расстояние между этими пятнами может служить мерой тормозной способности нерва закручивающим движениям.

В случае увеличения вязкости, эти световые пятна разойдутся в стороны, при уменьшении, наоборот, сблизятся. При непрерывной регистрации на фотокимографе с небольшой скоростью ряды пятен сливаются в две, почти непрерывные дорожки, как это изображено на кривых, иллюстрирующих результаты опытов.

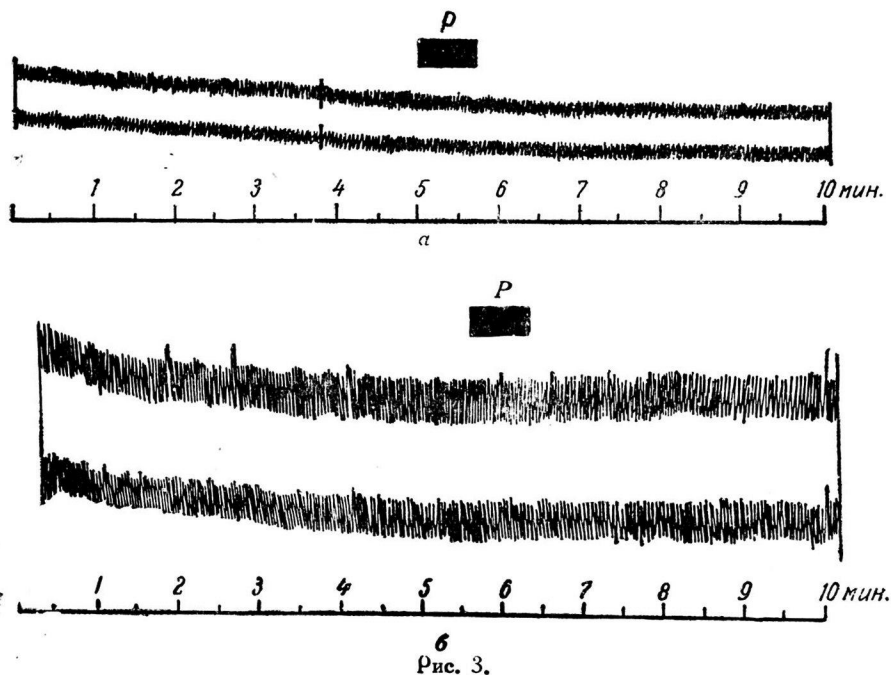
Следует отметить, что, наряду с вязкостными свойствами, нерв, как оказалось, обладает собственным закручивающим моментом. При изменении его упруго-вязких свойств меняется и закручивающий момент, чем и объясняется далеко не всегда симметричный характер кривых. Одновременно с расхождением или сближением световых бликов имеет место общее смещение „дорожек“ в ту или иную сторону, иногда практически незаметное, а во многих случаях отчетливо регистрируемое. В отличие от эффекта вязкости, отмечаемого по расстоянию между дорожками, этот эффект кручения проявляется в смещении кривых или несимметрическом их ходе.

Имея в виду исключение всяких побочных ошибок и учитывая необычайную чувствительность всей системы, мы, после постановки препарата в прибор определения

порога возбудимости, как правило, отделяли нерв от мышцы, во избежание рывков при сокращении мышцы, или с самого начала брали изолированный нерв. Все приведенные в данной работе кривые получены указанным способом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В первых же опытах обратило на себя внимание отсутствие устойчивости вязкостных свойств нерва, пока последний жив. В соответствии со сказанным выше, это отсутствие устойчивости проявляется в том, что расстояние между двумя „дорожками“ меняется. Особенно это имеет место в самом начале опыта, вскоре после того, как препарат поставлен в прибор и начаты непрерывные закручивающие движения. Как правило, начало закручивания приводит к постепенному, в течение 3—6



мин., расхождению „дорожки“, т. е. увеличению вязкости. Хотя эти вращательные движения не являются столь сильным раздражителем, чтобы вызвать сокращение мышцы, все же они в какой-то мере не безразличны для нерва, меняя его состояние. После начального увеличения вязкости, как правило, наступает стабилизация, производящая впечатление своего рода адаптации к этим вращательным движениям. При длительно протекающем эксперименте, когда в течение часа и более идет непрерывная регистрация, уровень вязкости переживающего нерва меняется иногда несколько раз, проделывая одновременно небольшие спонтанные колебания, хорошо видимые на большинстве кривых. Это беспокойное „вязкостное поведение“ является, повидимому, характерной особенностью живого нерва.

Совершенно другая картина, представленная на рис. 3а и 3б, получается с убитым нервом. Длительное постоянство вязкостных свойств и прямолинейность обеих „дорожек“ безошибочно указывают на полную или почти полную потерю возбудимости, на практическую ареактив-

ность.¹ Эта ареактивность связана не только со „спокойным“ поведением кривых, но и, как правило, с установлением более низкого уровня вязкости, т. е. сближением „дорожек“, сопутствующим гибели нерва.



Рис. 4.

Такого рода снижение вязкости, наступающее почти мгновенно и одновременно сопровождающееся снижением или полной потерей возбудимости, отчетливо наблюдается при отравлении нерва парами аммиака.

¹ Черный прямоугольник с буквой *P* на этом и всех последующих рисунках обозначает время раздражения.

Результаты трех таких экспериментов, представленные на рис. 4, отличаются друг от друга различными значениями начальной и конечной вязкости, однако дают вполне типичный и однозначный результат.

Регистрируемая начальная величина вязкости, помимо функционального состояния нерва, зависит также от следующих условий эксперимента: во-первых — диаметра нервного ствола и длины свободно закручиваемой части, во-вторых, — температуры, при которой проходит опыт, в-третьих, — степени натяжения всей системы. На рис. 4 кривые соответствуют различному начальному натяжению, причем последнее максимально в опыте *а* и минимально в опыте *в*. Мы видим, что уменьшение натяжения при переходе от условий эксперимента *а* к условиям *б* пропорционально уменьшает значение регистрируемой вязкости как до отравления нерва (левая часть кривых), так и после отравления (правая часть кривой после стрелки, обозначающей момент отравления). Дальнейшее уменьшение натяжения не ведет к существенному снижению вязкости до отравления (кривая *в*), однако показывает почти полное исчезновение таковой после обработки аммиаком. Результат третьего опыта с этой точки зрения является наиболее выразительным. В то же время, как хорошо видно из кривой *в*, этот более выразительный результат получается на фоне значительно менее устойчивых начальных данных (до отравления) как „гуляющей“ величины вязкости, так и боковых смещений кривых. Объясняется это, в частности, и тем обстоятельством, что уменьшение натяжения закручивающейся системы (нерв и бронзовая ленточка) делает эту систему более свободной, не предохраняя от паразитных колебаний. Хотя сколько-нибудь значительное ослабление системы при обычных комнатных температурах почти невозможно, так как нерв имеет при этом такую консистенцию, которая крайне затрудняет проведение исследований. Трудность также заключается в подборе правильного соотношения между длиной свободного участка нерва и длиной и механическими свойствами задающей закручивание бронзовой ленточки.

Если даже при столь грубом воздействии, как отравление аммиаком, перечисленные факторы существенно меняют картину, то тем более станет понятным, насколько трудно найти условия для воспроизведения тех изменений, которые возникают в нерве в результате раздражения электрическим током. Тем не менее, и в этих случаях удалось подметить вполне характерную реакцию.

Наиболее отчетливой и наиболее постоянно воспроизводимой стороной „механической реакции“ нерва на тетанизирующее электрическое раздражение является медленно развивающееся увеличение вязкости, возникающее либо непосредственно во время раздражения, либо со значительным латентным периодом до 40 сек. и носящее характер своеобразного последствия. Это увеличение вязкости иногда является проходящим и через 2—3 мин. возвращается к исходной величине, а иногда на длительный период поднимает нерв на иной уровень механических свойств.

Подобный результат опыта представлен на рис. 5.

На кривых видно, что до раздражения имеет место постоянная и относительно устойчивая величина вязкости. Уже во время раздражения начинается расхождение кривых, а после окончания раздражения это увеличение вязкости некоторое время прогрессирует, устанавливаясь затем на довольно длительный период на повышенном уровне. Повторное раздражение вновь довольно устойчиво поднимает вязкость на еще более высокий уровень.

Другой тип механической реакции изображен на кривой рис. 6. Этот опыт проведен при более слабом натяжении нерва, предварительно слегка подравленного аммиаком при температуре $+5^{\circ}$, благодаря спе-

циальному охлаждению камеры с препаратом. До раздражения не наблюдается большой устойчивости фона; зато эффект в результате раздражения на более короткий период достигает почти удвоения начальной величины.

Преходящий характер эффекта — волнообразное нарастание и спадение вязкости, хотя и медленно протекающее, чаще наблюдаются на фоне начинающейся потери возбудимости у переживающего нерва или при создании несколько искусственных условий, как в данном случае при небольшом отравлении аммиаком. Очевидно, это отравление создает какие-то своеобразные условия „механической лабильности“, своего рода „вязкостный парабиз“, который может быть сопоставлен с парабитическими изменениями нерва в результате отравления.

Вопрос этот подлежит дальнейшему подробному изучению, в частности точному сопоставлению возбудимости и механических свойств, что в описываемых экспериментах не могло быть еще сделано по чисто техническим причинам.

Как уже было сказано выше, эффект увеличения вязкости в ряде случаев наступает далеко не сразу.

На рис. 7 приведен пример такого опыта со значительно меньшим эффектом, чем предыдущий, но, тем не менее, показывающий несомненное расхождение „дорожек“ и, следовательно, увеличение вязкости, однако со значительным запаздыванием, о котором шла речь.

В каких случаях имеет место увеличение вязкости, начинающееся немедленно во время раздражения, и в каких случаях с большим или меньшим запаздыванием, нам установить достаточно достоверно не удалось. Однако здесь об-

наруживается непосредственная связь с другим эффектом механической реакции нерва, наблюдавшимся нами не столь постоянно.

В противоположность описанному, медленно нарастающему увеличению вязкости, в отдельных случаях удалось зарегистрировать во время

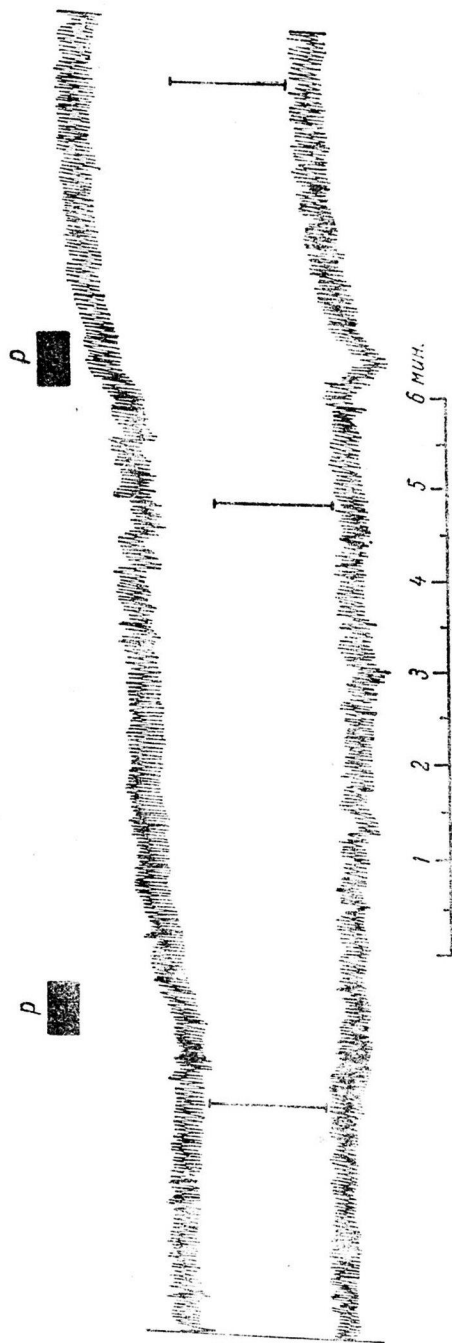


Рис. 5.

самого раздражения обратное явление „сжатие кривых“ — кратковременное уменьшение вязкости, являющееся как бы первой фазой вышеописанного эффекта последействия. Это хорошо видно, например, на последнем из приведенных нами примеров на рис. 7. Повидимому, отчет-

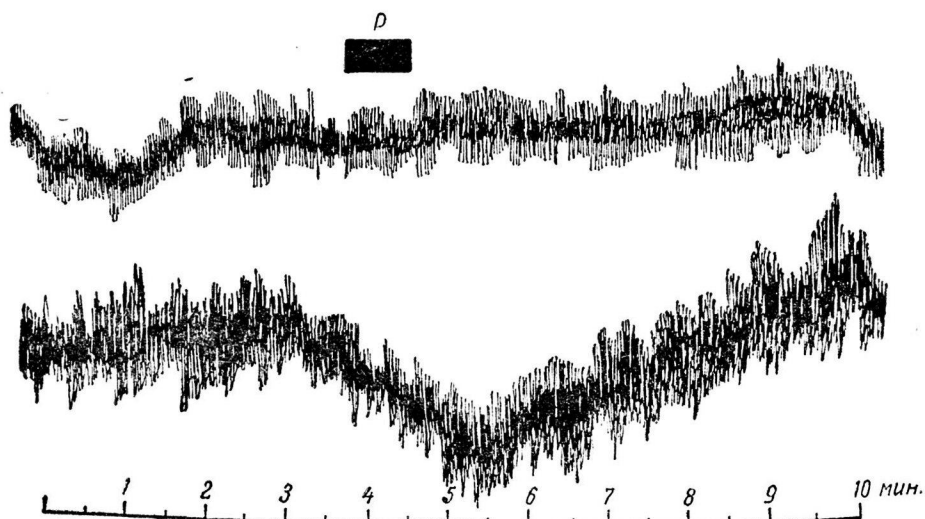


Рис. 6.

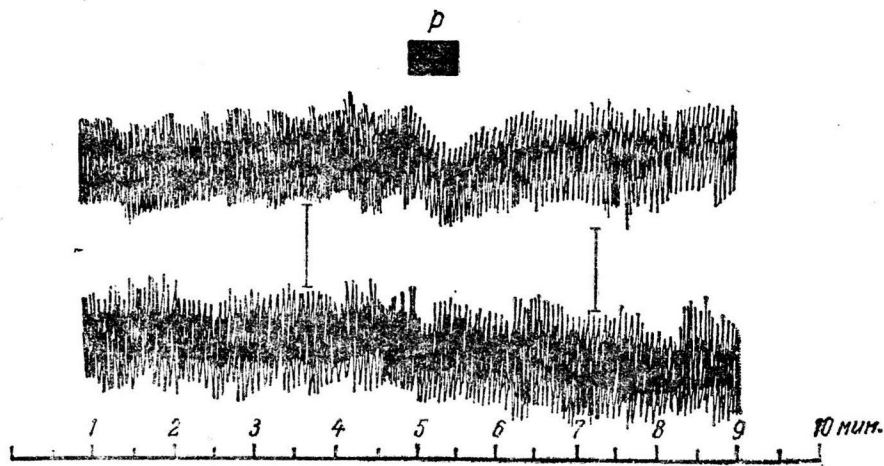


Рис. 7.

ливо выраженная первая фаза задерживает в данном случае возникновение противоположно направленного увеличения вязкости.

Все это заставило более внимательно отнестись к тем небольшим изменениям, которые имеют место в самый момент раздражения. В некоторых случаях эти изменения лишь угадываются по значительно большему разбросу точек во время самого раздражения, а в других — выражаются в изломе кривых, т. е. в превалирующем эффекте кручения, о котором упоминалось выше.

Весьма типичным для этих случаев является результат опыта, представленный на рис. 8. Этот опыт сходен с вышеописанным и изображенным на рис. 7 и отличается только несколько иным характером первой фазы реакции, выражающейся, вместо „сжатия“ кривых, их изломом и смещением в сторону. Эффект смещения заметен и во время второго раздражения в опыте, представленном на рис. 5.

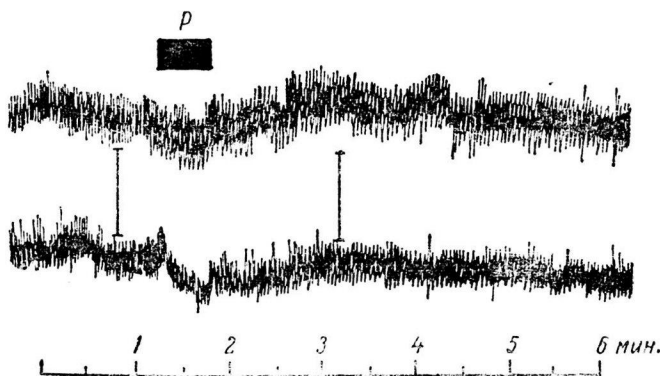


Рис. 8.

Тем не менее, превалирующей в механической реакции нерва является вторая фаза медленного нарастания вязкости. Лишь в одном единственном случае, среди более чем сотни экспериментов, проведенных нами, создались по какой-то причине столь своеобразные условия, что первая, мало заметная фаза вышла на первый план. Результат этого исключительного опыта приведен на рис. 9. Начало раздражения немед-

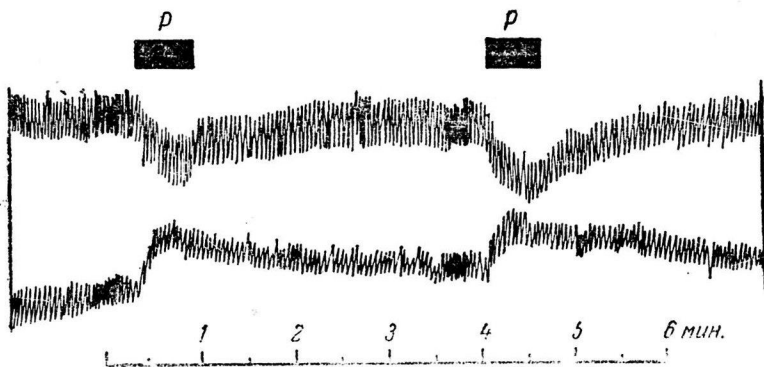


Рис. 9.

ленно вызывает прогрессирующее во время всего раздражения уменьшение вязкости. Величина вязкости начинает восстанавливаться после прекращения раздражения, однако не достигает даже первоначального уровня. Первая фаза „сжатия“ кривых настолько превалирует, что не только задерживает развитие второй фазы, но фактически ее снимает. Повторное раздражение, как видно на кривых, ведет к аналогичному эффекту.

В возникновении результатов описываемого опыта мог играть роль целый ряд условий. Во-первых, это один из редких опытов, проведен-

ных в необычайное, в сезонном отношении, время — 23 июля, в очень жаркую погоду. Нерв лягушки, адаптированной, очевидно, к высокой температуре, некоторое время сохранялся на льду, а потом весь опыт проводился в охлаждаемой камере. Создались какие-то трудно воспроизводимые условия температурной подготовки сначала лягушки, а потом препарата, особо благоприятные для выявления первой фазы механического эффекта. Следует отметить и очень значительную силу прямого раздражения нерва: первый раз расстояние катушки 7 см и второй раз — 5 см. Учитывая, что повторное раздражение дало эффект, можно утверждать, что нерв не был убит или существенно поврежден при первом раздражении, ибо, в соответствии со сказанным выше (рис. 3а и 3б), убитый нерв является ареактивным при любой силе раздражения. В данном случае нельзя, может быть, ручаться за физиологичность условий воздействия; тем не менее, это воздействие приводит к обратимым изменениям, демонстрирующим в яркой форме первую фазу вязкостной реакции нерва.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поставив в начале настоящей статьи вопрос о соотношении химических, электрических и структурных процессов при проведении нервного возбуждения, мы рассматривали разработку метода непосредственного наблюдения структурных изменений в качестве первого этапа для подхода к этому вопросу. К указанной цели можно идти несколькими путями. В частности, следует допустить взаимосвязь между изменением структурных особенностей и изменением механических (упруго-вязких) свойств субстрата. Именно исходя из этого допущения, и строилась настоящая работа.

Оценивая полученные результаты, мы считаем для себя возможным относиться к ним, как к сугубо предварительным. Удалось наблюдать некоторый феномен: способность нерва изменять свои вязкостные свойства, причем это изменение в какой-то мере связано с его функциональным состоянием. Авторы не могут сделать вывод о том, что в этом проявляется некий рудимент механической функции, свойственной мышце. Такой точке зрения можно симпатизировать, но ее еще нельзя обосновать, исходя из имеющихся фактических данных.

Более того, основной наблюдавшийся нами эффект, как уже говорилось выше, не имеет непосредственного отношения к распространению возбуждения, являясь каким-то следствием этого процесса, своеобразным последствием. Упруго-вязкие изменения в самый момент раздражения далеко не всегда однозначны и для детального исследования требуют другого, гораздо менее инерционного, метода наблюдения.

Тем не менее, с нашей точки зрения представляется существенным то, что нерв способен менять свои упруго-вязкие свойства; далее, что этими изменениями он реагирует на внешние воздействия, другими словами — существует, хотя и своеобразная, механическая реакция нерва на эти внешние воздействия; наконец, что с изменением упруго-вязких свойств как-то связано функциональное состояние нерва.

На данной первой стадии исследования, ограничивающейся обнаружением феномена, нам не казалось необходимым строго дифференцировать, какие изменения соответствуют физиологической реакции в собственном смысле слова и какие относятся к более грубому вмешательству или вмешательству на несколько искусственно созданном фоне реактивности. Если некоторые из описанных картин (например рис. 6 и рис. 9) можно отнести к тому, что Насонов и Александров обозна-

чают паранекрозом, существенным с нашей точки зрения является лишь то обстоятельство, что это — все же обратимая реакция живого нерва.

В настоящий момент трудно высказать обоснованное предположение о физико-химических или структурных основах наблюдавшихся явлений. Все же есть основание отнести эти эффекты за счет аксоплазмы нервных волокон. Об этом, в частности, говорит несомненная связь между уровнем вязкости и физиологическим состоянием нерва. Увеличение натяжения нерва во время опыта уменьшает или полностью снимает эти эффекты. Можно полагать, что в последнем случае вязкостное торможение обуславливается миелином, затушевывающим всякие изменения в протоплазме нервных волокон. В этом — и причина наибольшей трудности создания соответствующих условий эксперимента (подбора степени натяжения и одновременно температурных условий опыта).

Что касается самого существа явлений, то здесь можно говорить пока лишь о впечатлениях. Двухфазность эффекта, которая проявляется в известных случаях, приводит к предположению о том, что в момент возбуждения происходит некоторое нарушение структуры, восстанавливающейся после раздражения либо временно, либо на длительный период на более высоком уровне. В зависимости от исходного уровня и функциональной способности нерва эти нарушения и восстановления связаны с различными закономерностями во времени, в большей или меньшей степени обнаруживаясь в суммарном эффекте, наблюдаемом с помощью весьма инерционного метода.

Авторы склонны предполагать, что в основе описываемых эффектов лежит большее или меньшее „структурное проявление“ нейрофибрилл. Задача дальнейшей работы — проверить это предположение.

ON THE STRUCTURAL PROCESSES IN THE NERVE

By *E. V. Kornakova, G. M. Frank and L. N. Steinhaus*

The Pavlov Physiological Institute of the Academy of Sciences of the USSR, Leningrad

О ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КОРКОВЫХ ЦЕНТРОВ ПО ДАННЫМ АНАЛИЗА КРИВЫХ УСЛОВНОЙ СЕКРЕЦИИ

П. С. Купалов

Физиологический отдел им. И. П. Павлова Института экспериментальной медицины
Академии Медицинских Наук СССР

В 1924 г. при изучении пищевых условных рефлексов мною было обращено внимание на часто встречающиеся изменения скорости условного слюноотделения. Отмечая количество слюны, выделившейся за каждые 5 сек., можно было построить кривые, дающие достаточно полную картину всего хода условного слюноотделения. Результаты таких наблюдений показали, что можно различать несколько типов условной секреции: ровно протекающую секрецию, секрецию с постепенным нарастанием или уменьшением скорости и, наконец, секрецию с периодическими колебаниями скорости за промежуток времени отставления условного рефлекса (Купалов, 1926). В последующем была применена более точная регистрация слюноотделения при помощи кимографа, на котором отмечались каждые 0.02 мл выделившейся слюны. Во многих случаях полученные при таком способе кривые секреции были настолько закономерны, что поднимался вопрос даже о математической обработке цифрового материала.

Попытки использовать собранные данные для суждения о деятельности коры больших полушарий встречались со следующими затруднениями. Наблюдаемые изменения в скорости секреции нельзя было с уверенностью отнести за счет деятельности какого-либо определенного отдела центральной нервной системы, так как оставался неизвестным основной вопрос: в какой степени форма получаемых кривых зависит от характера, от особенностей секреторного процесса самой слюнной железы. Поэтому было необходимо заняться изучением хода секреции денервированной слюнной железы при различных раздражениях ее секреторного нерва электрическим током. Такое исследование и было нами предпринято.

Основные факты, полученные на подчелюстной слюнной железе при раздражении п. chordae tympani индукционным током, следующие. При кратковременных раздражениях нерва индукционным током в течение 0.05—1.0 сек. после скрытого периода различной продолжительности секреция начинается с быстро возрастающей скоростью, в течение нескольких секунд достигает максимума, держится при более длительных раздражениях некоторое время на ровных цифрах и затем начинает снижаться, убывая с большой правильностью. Период секреторного последствия очень длинен и, повидимому, не зависит от того, как долго действовало раздражение. Секреция как после коротких раздражений, так и после продолжительных затухает приблизительно в течение 1 мин;

Формы кривых затухания секреции правильного экспоненциального, или гиперболического вида. При длительных раздражениях индукционным током, т. е. при равномерном поступлении импульсов к слюнной железе в течение многих секунд, секреция протекает с постоянной скоростью, что было известно и раньше. Если применять короткие индукционные раздражения с правильными интервалами в 4—8 сек., то секреция протекает волнообразно. Раздражение, приложенное к нерву на фоне уже имеющейся секреторной деятельности, дает значительное и внезапное ускорение, без заметного скрытого периода (Купалов и Скипин, 1934 а).

В другой работе было показано, что при применении в качестве раздражителя одиночных размыкательных индукционных ударов скорость секреции закономерно возрастает вместе с учащением ритма раздражения. Скрытый период увеличивается, по мере того как ритм раздражения становится более редким (Купалов и Скипин, 1934 б).

Данные, полученные на околоушной железе при раздражении *p. auriculo-temporalis* показали, что в деятельности этого органа имеются те же закономерности, которые были установлены для подчелюстной железы. Отличие состоит только в том, что для околоушной железы период последствия после кратковременного раздражения нерва значительно короче и равняется 10—20 сек., т. е. в 4—5 раз короче периода последствия подчелюстной железы (Науменко, Раппопорт и Стожаров, 1938). Далее, при регистрации секреции, протекающей в период ее затухания после небольших кормлений собаки или после дразнения ее пищей, было установлено, что уменьшение секреции как околоушной, так и подчелюстной железы до полного ее прекращения протекает с большой регулярностью, причем кривые затухания секреции в этом случае вполне сходны с теми кривыми, которые были получены в условиях острых опытов при раздражении секреторных нервов индукционным током (Науменко и Раппопорт, 1940).

На основании упомянутых выше фактов можно приступить к анализу кривых условного слюноотделения. Прежде всего, совершенно очевидно, что если условная секреция протекает ровно, с одинаковой скоростью, то дело идет о длительном и равномерном поступлении импульсов к слюнной железе. В случае равномерно ускоряющейся или замедляющейся условной секреции, следует предполагать постепенное увеличение или уменьшение числа нервных импульсов, приходящих к слюнной железе.

Существенный и требующий подробного рассмотрения вопрос заключается в том, как понимать механизм волнообразного изменения скорости условного слюноотделения. Имеется ли при резко изменяющейся скорости секреции прекращение, на некоторый промежуток времени, деятельности нервных центров, или же — их непрерывная деятельность, но меняющаяся в своей интенсивности. Следует ли рассматривать секрецию, правильно убывающую на тормозные условные раздражители или при коротких взрывах самопроизвольного слюноотделения, как результат сплошного, но постепенно затухающего функционирования нервных центров, или же в этом случае происходит лишь кратковременное поступление импульсов со стороны нервных центров, растянутость же во времени замедляющейся секреции обусловлена свойствами периферического органа, слюнной железы.

К рассмотрению этих вопросов я и перехожу. Имевшаяся в моем распоряжении собака Валет никогда не давала беспорядочного слюноотделения; последнее всегда протекало с исключительной правильностью, и это увеличивает ценность собранного экспериментального материала. У Валета имелось несколько положительных пищевых условных рефлексов на удары метронома и на кожно-механическое раздражение. В начале

работы была выработана дифференцировка на частоту ударов метронома, а в последующем — дифференцировки на тактильное раздражение различных мест кожи. Дифференцировочные тормозные раздражители иногда давали небольшой секреторный эффект. Регистрируя в этом случае слюноотделение на кимографе, можно было убедиться, что все кривые секреции в основном одинаковы. Скорость секреции в самом начале дает быстрый взмах и сейчас же начинает правильно убывать, вплоть до полного прекращения. Такую же картину представляли и те короткие всплески слюноотделения, которые иногда наблюдались в промежутках между применением условных раздражителей. Ниже приводятся кривые скорости условной секреции в указанных выше случаях. Масштабы взяты произвольные для того, чтобы была наиболее отчетливо выявлена форма кривых.

Приведенные рисунки показывают, что кривые скорости секреции при тормозных раздражителях и при самопроизвольном слюноотделении имеют одинаковый вид, скорость секреции в обоих случаях правильно убывает, подчиняясь одному и тому же закону. В том случае, если абсолютное количество всей выделившейся слюны бывало одинаковым, кривые скорости секреции из различных опытов совершенно совпадали. Для того, чтобы составить представление о том, как при этом функционировали нервные центры, необходимо сравнить настоящие кривые с теми кривыми, которые были получены на околоушной слюнной железе в остром опыте

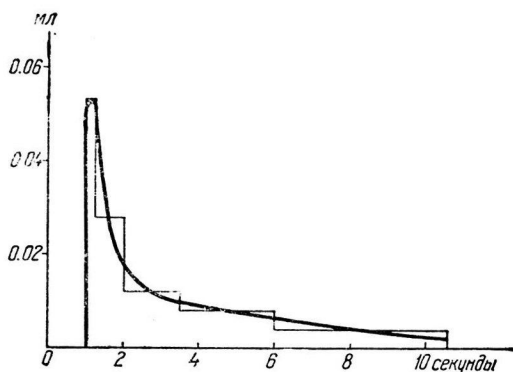


Рис. 1. Опыт 4 XII 1926. Слюноотделение при раздражении тормозного места кожи № 6. По оси ординат — количество секреции в мл слюны в секунду; по оси абсцисс — время в секундах. Тонкая ломаная линия — средняя скорость секреции за определенный промежуток времени; жирная линия — кривая скорости секреции.

(Науменко, Раппопорт и Стожаров). Оказывается, что кривые скорости секреции околоушной железы, полученные при раздражении нерва индукционным током в течение 0,25 сек., совершенно похожи на приведенные нами кривые (рис. 1 и 2). Можно, следовательно, считать, что слюнная железа во всех этих случаях была подвергнута приблизительно одинаковому воздействию. Изолированная железа получала импульсы от раздражаемого индукционным током нерва в течение 0,25 сек., и растянутый на 20 секунд период убывания скорости секреции после прекращения раздражения, очевидно, обусловлен свойствами периферического секреторного аппарата околоушной слюнной железы. Но тогда есть основания считать, что и в случае условной секреции слюнная железа получила такой же короткий поток раздражающих импульсов, как и при искусственном раздражении нерва. Если бы поток этих импульсов был более растянут во времени, то форма кривой скорости секреции была бы существенно изменена. Короткий поток импульсов был послан ближайшим нервным центром слюнной железы, секреторными нейронами. Нам в настоящее время не известны подробности функционирования этого центра; не известно также, какое соотношение существует между деятельностью этого центра и деятельностью высших центров слюноотделения. Однако все имеющиеся данные говорят за то, что ближайший слюноотделительный центр не обладает способностью

к длительной спонтанной деятельности и его возбужденное состояние прекращается, как только прекращаются поступающие к нему и раздражающие его нервные импульсы. При безусловном рефлексе такими импульсами являются импульсы от вкусовых рецепторов полости рта; при условном слюноотделении — это импульсы от высших нервных центров. Следовательно, можно думать, что при условном слюноотделении длительность функционирования непосредственного центра слюнной железы довольно близко соответствует длительности функционирования высших корковых центров пищевой реакции. Если слюноотделительный центр посылает к слюнной железе импульсы в течение 0.2 сек., то очевидно, что он в свою очередь получает импульсы от высших центров приблизительно в продолжение такого же срока времени. Поэтому следует заключить, что в приведенных случаях условной секреторной реакции у нашей собаки при применении тормозных условных раздражителей

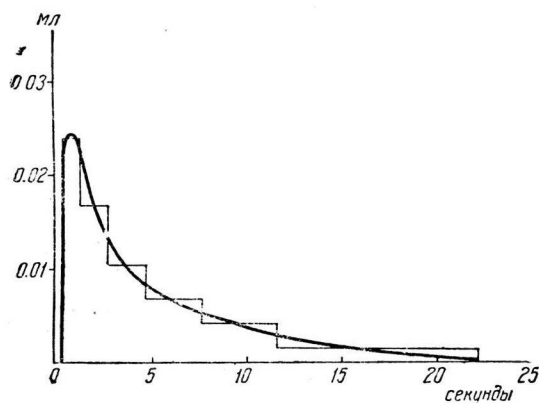


Рис. 2. Опыт 18 IX 1926. Самопроизвольное слюноотделение перед применением положительного раздражителя, место кожи № 5. Обозначения те же, что и на рис. 1.

показывает, что если слюноотделение сейчас же, т. е. по прошествии одной-трех секунд начинает, правильно уменьшаться, то это следует рассматривать, как результат короткого взрыва возбуждения в коре больших полушарий и такого же непродолжительного функционирования последующих отделов рефлекторной дуги условной секреторной реакции. Следовательно, процесс возбуждения при нарушенных тормозных рефлексах в большинстве случаев оказывается непродолжительным и взрывным по своему характеру. Если секреторная реакция затягивается или протекает волнообразно, тогда необходимо предполагать наличие дополнительных взрывов возбуждения.

У собаки Валет такая волнообразная секреция в случае тормозных условных рефлексов наблюдалась лишь в начальных периодах выработки дифференцировок на частоту ударов метронома и на „место“ кожно-механического раздражения, причем в то время не производилось регистрации хода слюноотделения, и материал поэтому не может быть использован для анализа хода секреции. В последующем, как уже упоминалось, волнообразная секреция иногда имела место при применении положительных условных раздражителей. На рис. 3 приводится кривая скорости условной секреции волнообразного типа, полученная при раздражении „положительного места“ кожи.

Эта кривая с волнообразными изменениями скорости секреции вполне похожа на те кривые, которые получались при периодическом раздраже-

и при самопроизвольных вспышках слюноотделения высшие секреторные центры, включая и кору больших полушарий, функционировали очень короткое время, измеряемое долями секунды, в крайнем случае одной-двумя секундами, в то время как секреторная реакция продолжалась до полного прекращения десятки секунд.

В опытах по условным рефлексам приходится очень часто наблюдать слюноотделительную реакцию при действии тормозных условных раздражителей; у некоторых собак такая реакция является правилом. Представленный в настоящем сообщении анализ хода секре-

нии секреторных нервов индукционным током в течение 0.1—0.5 сек., если такие короткие раздражения повторялись каждые 4—8 сек. (Купалов и Скипин, 1934). Поэтому можно считать, что и в данном случае имелось периодическое раздражение слюнной железы залпами нервных импульсов большей или меньшей продолжительности с большей или меньшей частотой и количеством этих импульсов. Кривая показывает, что в течение первых 22 сек. от начала действия условного раздражителя скорость секреции представляет волнообразные колебания. На 3-ей, 17-й и 21-й сек. имеется стремительное увеличение скорости секреции, что говорит о поступлении в это время к слюнной железе залпов частых нервных импульсов. Приблизительно с 6-й до 9-й и с 14-й до 17-й сек. скорость секреции круто падает, и можно думать, что в это время поступление нервных импульсов к железе прекращается. Отсюда можно заключить, что и корковые центры функционировали во время действия условного

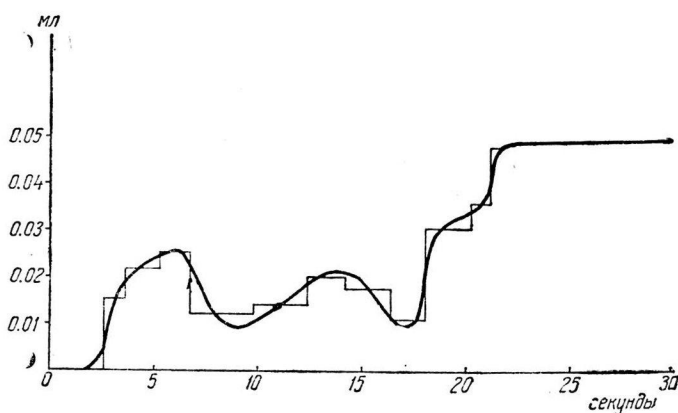


Рис. 3. Опыт 11 II 1927. Скорость секреции при действии положительного условного раздражителя, — раздражение места кожи № 5. Обозначения те же, что и на рис. 1.

раздражителя не непрерывно, а периодически. Имелись моменты более сильных и частых нервных разрядов и более редких разрядов, и, наконец, были моменты, когда эти разряды совершенно прекращались.

Волнообразная секреция при действии положительных условных раздражителей несомненно зависит от неравномерного поступления нервных импульсов к слюнной железе, вплоть до периодов полного их прекращения. В этом случае необходимо признавать периодическую деятельность нервных корковых центров. Однако в настоящее время остается нерешенным вопрос о механизме этого явления. С одной стороны, можно думать о коротких периодических взрывах возбуждения, с другой стороны, можно предполагать, что возбуждение, имеющее тенденцию быть длительным и непрерывным, периодически обрывается активным процессом торможения. В пользу последнего предположения говорил бы тот факт, что волнообразная секреция при положительных пищевых условных рефlekсах наблюдается чаще всего после того как начинается выработка тормозных условных раздражителей. Если волнообразная секреция обусловлена вмешательством процесса торможения, то следует признать, что процесс коркового торможения может обрывать процесс возбуждения быстро и почти нацело. Это ведет к тому, что ближайший нервный центр слюнной железы функционирует периодически, а секреция железы протекает волнообразно. Нами получено прямое доказательство того, что

кратковременный взрыв процесса торможения может стремительно и нацело прекратить протекающее даже на высоком уровне условное слюноотделение (Купалов, 1933).

ВЫВОДЫ

1. Кривые скорости условной секреции сходны с кривыми секреции, полученными в острых опытах при раздражении церебрального нерва слюнной железы индукционным током. Это позволяет делать заключения о функционировании корковых центров на основании анализа кривых скорости условной секреции.

При небольших вспышках условной секреции с немедленным ее затуханием до нуля, что иногда имеет место при применении тормозных условных раздражителей и при самопроизвольных взрывах слюноотделения, кора больших полушарий посылает кратковременные залпы импульсов к нижележащим центрам слюноотделительной реакции.

3. Волнообразная условная секреция обусловлена периодическими взрывами возбуждения или же возбуждения и торможения в нервных центрах.

4. Нервные секреторные центры при условно-рефлекторной деятельности могут функционировать очень короткое время, вплоть до долей секунды.

ЛИТЕРАТУРА

- Купалов П. С., *Арх. биол. наук*, 15, 167, 1926; 33, 679, 1933.
 Купалов П. С. и Г. В. Скипин, *Физиол. журн. СССР*, 17, 464, 1934а; 17, 1301, 1934б.
 Науменко А. И., А. И. Раппопорт и Б. И. Стожаров, *Физиол. журн. СССР*, 24, 888, 1938.
 Науменко А. И. и А. И. Раппопорт, *Физиол. журн. СССР*, 29, 501, 19.

ACTIVITY OF THE CEREBRAL CORTEX CENTERS ACCORDING TO THE DATA OF ANALYSIS OF THE CONDITIONED SALIVARY SECRETION CURVES

P. S. Kupalov

The Pavlov Physiology Department of the Institute of Experimental Medicine of the Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow

ОБ ОДНОЙ МАЛО ИЗУЧЕННОЙ СТОРОНЕ ДЕЙСТВИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Н. В. Лазарев и Л. С. Салямон

Высокая терапевтическая активность сульфаниламидных соединений естественно повела к многочисленным попыткам экспериментального исследования механизма их действия. Открытие Woods (1940) конкуренции между сульфаниламидными соединениями и парааминобензойной кислотой при их добавлении к среде *in vitro*, в которой происходит рост микробов, пролило свет на механизм этиотропного действия белого стрептоцида и его производных.

Это открытие дало, в общем, удовлетворительное объяснение важнейшей стороне действия сульфаниламидов, а именно их бактериостатическому действию *in vitro* и химиотерапевтическому эффекту *in vivo*. Имеется достаточное количество оснований считать, что именно прямое бактериостатическое действие играет центральную роль в их лечебном эффекте. Здесь можно вспомнить, например, об известной избирательности действия сульфаниламидных соединений, о том, что антагонизм между ними и парааминобензойной кислотой, а также другими ингибиторами их действия установлен и в опытах *in vivo*, о сходстве, установленном некоторыми авторами, между колебаниями химиотерапевтической активности сульфаниламидов и изменениями резистентности вызывающих инфекцию микробов *in vitro* (сопоставление этих, а также многочисленных других фактов можно видеть, например, в монографиях И. С. Иоффе, 1944; Н. В. Лазарева и М. Ю. Ронинсона, 1945; Н. В. Лазарева, 1947; в последней книге можно найти дальнейшие литературные указания и перечень других монографий по данному вопросу).

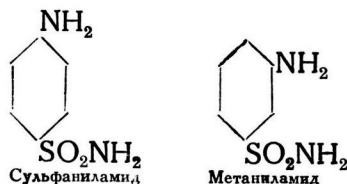
Значительно менее изучено органотропное действие сульфаниламидов. Между тем исследования, выполненные в нашей лаборатории в последнее время, привели нас к мысли, что эти соединения обладают весьма своеобразным действием не только на бактерии, но и на различные другие живые объекты, включая и высших животных.

В самой общей форме это действие можно характеризовать как понижение способности живых объектов реагировать на весьма различные воздействия. Приведем некоторые примеры.

С. Д. Заугольников, занимаясь вопросом о комбинированном действии хинина и сульфаниламидных соединений на парамеций, неожиданно обнаружил, что сульфаниламиды отчетливо ослабляют токсическое действие хинина. Этот антагонизм может быть обнаружен в весьма различных опытах. Так, хинин в известных концентрациях снижает процент подвижных парамеций; добавление сульфаниламидных соединений ослабляет это действие хинина. Хинин может оказывать на инфузорий литическое действие; это последнее также резко ослабляется

сульфидином. Темп размножения парамеций сильно замедляется хинином. И это действие ослабляется при добавлении стрептоцида в таких концентрациях, в которых он сам по себе существенно на размножение инфузорий не влияет.

Частично проведенный анализ этого действия показал, что сравнительно небольших изменений в структуре молекулы белого стрептоцида достаточно, чтобы описываемое действие исчезло. Так, если вместо белого стрептоцида (сульфаниламида) взять его мета-изомер (метаниламид), то оказывается, что последний



антагонистического действия по отношению к хинину не проявляет. Тем более антагонизм не наблюдается, если, сохранив сульфонамидную группу (SO_2NH_2), „убрать“ аминную, т. е. взять бензолсульфонамид:



В литературе можно найти ряд других примеров, когда влияние некоторых ядовитых веществ на другие живые объекты ослаблялось применением сульфаниламидных соединений. Так, Levaditi и Vaisman (1937) обнаружили, что красный стрептоцид и ряд его производных могут предупредить гибель животных, вызываемую введением гоно- и менингококковых токсинов. Carpenter, Hawley и Barbour (1938), и Биргер (1945) подтвердили и развили эти наблюдения. Оказалось, что целый ряд сульфаниламидных соединений обладает общим для них антиэндотоксическим действием, механизм которого в настоящее время еще не вполне ясен. Судя по опытам Биргера, это действие определяется не непосредственной „химической“ нейтрализацией токсинов сульфаниламидами, а ослабленной реакцией организма на введенный токсин.

В нашей лаборатории также удалось обнаружить ослабление сульфаниламидами действия ядов на организм высших животных. Это специально касается ядов, вызывающих повышение и понижение температуры тела вследствие действия на центры терморегуляции. Гершанович в опытах на кроликах нашел, что гипертермия, возникающая при впрыскивании тетрагидро- β -нафтиламина под кожу, ослабляется, если животное при этом получает сульфидин или сульфатиазол внутрь. С другой стороны, было обнаружено, что сульфатиазол при даче его per os ослабляет также и гипотермию, вызванную подкожным введением раствора аконитина. Наконец, сульфидин предупреждает или ослабляет и так называемую „асептическую лихорадку“, развивающуюся у кролика после инъекции скипидара. Близкие результаты были получены Beeson и Janeway (1940) при лихорадке, вызываемой у кроликов введением тифозной вакцины, и Nicolai (1941), который нашел, что сульфидин ослабляет экспериментальную лихорадку у людей, возникающую после инъекции асептического бактериального экстракта (Pyripher).

Здесь можно вспомнить также о наблюдаемом некоторыми авторами ослаблении местной воспалительной реакции на введение различных вакцин. Так, Koszler обнаружил, что протозил (красный стрептоцид) уменьшает интенсивность местной реакции у детей при вакцинации. Ш. Д. Мошковский (1946) на основании опытов на кроликах, проведенных совместно с Метелкиным, пишет: „сульфаниламидные препараты обнаружили способность резко снижать реакцию на внутрикожное введение вакцин кишечной группы“.

Одним из нас (Л. С. Саямон) было обнаружено, что сульфаниламидные соединения весьма отчетливо тормозят развитие асептического воспалительного процесса. Предварительное введение сульфидина резко ослабляет течение воспалительной реакции, вызываемой на ушной раковине кролика как физическими (ожог, обморожение), так и химическими (кровоносное масло, люизит) агентами. Аналогичное влияние оказывают сульфадиазин, сульфатиазол и, в значительно меньшей степени, белый стрептоцид.

Это влияние на воспаление выражалось в изменениях классических признаков последнего. Так, количественным измерением объема уха кролика можно было показать, что воспалительный отек был значительно меньше при даче животному сульфаниламидного препарата, чем в контроле, т. е. в случае, когда воспаление вызывалось у кролика, „не леченного“ одним из этих веществ. Равным образом наблюдалось, что у контрольных животных повышение температуры кожи уха в очаге воспаления было большим, чем у получавших тот или иной сульфаниламидный препарат. При этом колебания температуры уха при ее измерении каждые 10—15 минут оказались большими при действии сульфаниламидов, чем в контроле (следует напомнить, что у кролика ухо играет значительную роль в терморегуляции; уменьшение размаха колебаний его температуры, иначе говоря, изменений просвета его артерий и количества протекающей через них в единицу времени крови, является одним из признаков нарушения функциональной способности органа при воспалении, „*functio laesa*“). Противовоспалительное и противоотечное действия сульфаниламидных соединений Л. С. Саямон мог наблюдать и на других объектах. Например, при ингаляционном отравлении животных ипритом отек легких был слабее выражен у морских свинок, которым вводился пер ос сульфидин. Доказательством того, что наблюдающийся эффект должен быть объяснен именно противовоспалительным, а не антибактериальным действием сульфаниламидов, являются опыты с пенициллином. Оказалось что пенициллин не влиял на интенсивность термического воспаления, которое вызывалось таким же методом, как и в опытах с сульфаниламидами.

Весьма возможно, что именно противовоспалительным, а не антибактериальным действием сульфаниламидных соединений иногда объясняется и терапевтический успех при применении этих веществ.

Это относится, например, к лечению натуральной оспы сульфаниламидами. Так, Pierna (1939), McCammon (1939) и Hinojar a. Corvacho (1940) обнаружили чрезвычайно благоприятное влияние ряда сульфаниламидных соединений на течение оспы, причем из указанных работ явствует, что кожные воспалительные явления при таком лечении были слабо выраженными и доброкачественными. Возможно, что лечебный эффект от применения сульфаниламидов при некоторых вирусных заболеваниях также основан на органотропном, специально противовоспалительном, а не этиотропном действии этих веществ.

Можно было бы привести здесь еще и некоторые другие данные, указывающие также на ослабление под влиянием сульфаниламидных соединений способности живых объектов реагировать типичным для них

образом на многие внешние воздействия.¹ Пока нет прямых доказательств тому, что ослабление реакций, наблюдавшееся при действии сульфаниламидов как в нашей лаборатории, так и другими исследователями, основано на каком-то общем во всех этих случаях механизме. Однако накопившихся фактов уже достаточно, чтобы обратить внимание на развивающуюся под влиянием сульфаниламидных соединений своеобразную „гипоэргию“ и чтобы поставить задачу выяснения механизма ее возникновения.

Представляется весьма вероятным, что большую помощь при проведении такого анализа может оказать фармакологический метод. Изучая систематически влияние сульфаниламидов на реакции живых объектов на яды, первичный механизм действия которых уже хорошо изучен, можно рассчитывать выявить звено в протекающих в клетке процессах, изменение коэго влечет за собою отмеченную „гипоэргию“. Нам кажется, что систематическое исследование этого вопроса имеет значение не только для решения некоторых проблем фармакологии или общей патологии, но представляет и большой теоретический общезначимый интерес.

ЛИТЕРАТУРА

- Биргер О. Г., Фармак. и токсикол., 8, 32, 1945.
 Иоффе И. С. Химия в борьбе с инфекционными заболеваниями. Военно-морск. Мед. Акад., 1944.
 Лазарев Н. В. Эволюция фармакологии. Военно-морск. Мед. Акад., 1947.
 Лазарев Н. В. и М. Ю. Ронинсон. Очерки по фармакологии сульфаниламидных соединений. Военмориздат, 1945.
 Мошковский Ш. Д., Тр. Уч. мед. совета при начальнике Мед.-сан. упр. Военно-морск. флота, 5, вып. 1, № 17, 89, 1946.
 Николаев Н. М. и Е. К. Миесерова, Акуш. и гинекол., 1, 12, 1939.
 Beeson and Janeway, Amer. J. M. Sc., 200, 632, 1940.
 Carpenter, Hawley and Barbour, Science, 88, 530, 1938.
 Hinojar and Corvacho, Arch. f. Schiffs- und Trop.-Hyg., 44, 343, 403, 1940.
 Koszler, Wien. klin. Wschr., 243, 1940.
 Levaditi et Vaisman, Presse Méd., 45, 1371, 1937 (по Long a. Bliss. Clin. a. Exper. Use of Sulfanilamide, 1939).
 McCammon, J. A. M. A., 112, 1936, 1939.
 Nicolai. Münch. med. Wschr., 784, 1941.
 Pierna. Revista Espan. de Med., 3, 279, 1939 (J. A. M. A., 114, 931, 1940).
 Woods, Brit. J. Exper. Path., 21, 74, 1940.

ON AN UNSUFFICIENTLY INVESTIGATED EFFECT OF SULPHONAMIDES

By *N. V. Lazarev* and *L. S. Salamon*

Chair of Pharmacology of the Naval Medical Academy, Leningrad

¹ Так, Н. М. Николаев и Е. К. Миесерова (1939) нашли, что под действием стрептоцида ослабляется сорбция красок ретикуло-эндотелиальной системой.

УПРУГО-ВЯЗКИЕ СВОЙСТВА СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ СИМПАТИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ

А. В. Лебединский и Н. И. Михельсон

Кафедра физиологии Военно-Медицинской Академии им. Кирова

ВВЕДЕНИЕ

В системе исследований, ведущихся в течение последних 25 лет в школе Л. А. Орбели, неизменное внимание привлекают вопросы, возникающие у исследователя в связи с попытками уточнить механизм влияния симпатического нерва на скелетную мышцу. Один из путей их разрешения, намеченных Орбели сразу же после обнаружения в его лаборатории основного факта — восстановления работоспособности утомленной скелетной мышцы при раздражении симпатического нерва, — заключался в изучении тех физико-химических изменений, которые имеют место в мышечной ткани в этих условиях. На поиски фактов именно в этом направлении Орбели уже давно ориентировал своих учеников, результатом чего и было появление исследований одного из нас о влиянии симпатической иннервации на электрические свойства скелетной мышцы (Лебединский, 1926 и 1933), другого (Михельсон совместно с Крепс, Стрельцовым и др., 1934) о воздействиях симпатической иннервации на некоторые физико-химические свойства мышц в этих же условиях. Примерно тогда же Орбели предложил нам заняться изучением вопроса о влиянии симпатической иннервации на упруго-вязкие свойства скелетной мышцы. Эта работа была выполнена в 1930—1934 гг., и основные результаты ее были доложены на V Всесоюзном Съезде физиологов. Необходимость постановки некоторых дополнительных наблюдений и теоретической обработки полученных данных, а затем события военных лет задержали опубликование ее до настоящего времени.

Наиболее простою частью этой работы оказалось экспериментальное обнаружение достаточно отчетливых изменений упруго-вязких свойств скелетной мышцы при воздействии на нее симпатического нерва. Неизмеримо более сложным было представление необходимых доказательств того, что использованный нами метод исследования действительно регистрирует происходящие в интересующих нас условиях изменения упруго-вязких свойств мышцы. И, наконец, особенно трудным было истолкование найденных изменений в соответствии с современными представлениями о механических свойствах мышцы.

§ 1. Современное состояние учения об упруго-вязких свойствах скелетных мышц

Учение о механических свойствах скелетной мышцы представляет собою одну из самых старых проблем мышечной биофизики. В кратком очерке могут быть намечены три основных этапа ее развития.

Первый из них (30-ые — 50-ые годы XIX в.) связан с именем Ed. Weber, который впервые получил диаграмму растяжений скелетной мышцы, используя с этой целью *m. hyoglossus* лягушки, имеющий параллельный ход волокон. Эти опыты убедили автора в „совершенной“ эластичности мышцы. Однако просмотр полученных им столбиков цифр, в одном из которых приведены величины использованных им грузов, в другом — полученные (при отягощении ими мышцы) длины, убеждает в отсутствии пропорциональности между „силою“ и деформацией мышцы.

Не менее существенное значение имела работа Wundt (1857), выполненная им приблизительно через 10 лет после того, как Weber сформулировал свой вывод о „совершенной“ эластичности мышцы: даже небольшой груз, приложенный к мышце, оказался способным вызывать остаточную деформацию, что могло дать неиспользованное им право приписать мышце свойства пластического материала.

Следующий этап может быть назван „временем“ Бликса (Blix, 1893) и Фикка (Fick, 1882), получивших результаты исключительной важности.

Fick, подсчитав по диаграмме растяжений количество „упругой энергии“ при загрузке и разгрузке мышцы, объяснил различия в количествах „физиологическим ответом“ при растяжении.

Он установил также, что мышца, находящаяся в состоянии тетануса, выполняет тем меньшую работу, чем больше скорость ее укорочения, и предположил, что большая часть энергии, развиваемая мышцей в этих условиях расходуется на преодоление внутреннего трения, превращаясь в тепло.

Blix, при помощи сконструированного им прибора получил диаграмму загрузки и разгрузки мышцы при достаточной скорости этих процессов (менее чем 1 сек.). При этом оказалось, что напряжения, развиваемые при загрузке, представляются большими, чем соответствующие той же деформации при разгрузке. Тем самым был открыт гистерезис мышечной ткани.

В высокой степени плодотворна была мысль Blix — ввести в обиход для объяснения явлений упругого последствия сравнение мышцы с пружиной, помещенной в вязкую среду.

Современное представление о механических свойствах поперечно-полосатой мышечной ткани возникло преимущественно на основе исследований английских авторов школы А. Hill, которые и привели к представлению о мышце, как об упруго-вязкой системе. Важнейшие результаты этих исследований, начатых Hill в 1913 г., могут быть сведены к следующим основным результатам.

а) Разработано представление о вязкости мышцы. Оно было выдвинуто на основании термодинамических исследований, т. е. показано наличие необратимого рассеяния энергии (превращения в тепло) при достаточно быстром растяжении мышцы, что свидетельствует о наличии в ней внутреннего трения (Hill and Hartree, 1920).

В работах школы Hill оказалось широко использованным известное уравнение:

$$p = \eta \frac{du}{di},$$

где p — напряжение, u — скорость, i — координата в направлении, перпендикулярном к поверхности слоя, η — коэффициент вязкости. Если Blix реализовал быстро осуществляемую деформацию мышцы с единственной целью получить диаграмму напряжений возбужденной мышцы ранее, чем разовьются явления утомления, то Hill и его сотрудники использовали быстро протекающие деформации для обнаружения внутреннего трения в мышце. Gasser и Hill (1924), изучая влияние мышечного вещества на декремент колебаний пружины, обнаружили увеличение декремента при возбуждении. Этот методический прием был предметом специального исследования Nayer et Bouckaert (1932).

б) Эти исследования привели к новому представлению о механическом эквиваленте мышцы.

Для старых авторов, начиная с Weber, таким эквивалентом была пружина („чистая упругость“). Gasser и Hill предложили в качестве модели пружину, закрепленную с одного конца; другим своим концом она соединена с диском. Пружина с диском помещена в сосуд, наполненный вязкою средою. Такого рода упруго-вязкое тело воспроизводит последствие, гистерезис, послетечение (изменение деформации с течением времени при постоянной нагрузке) и другие явления, наблюдаемые при деформации мышц.

в) Дан метод количественной проверки закономерности использования того или другого механического эквивалента мышцы. „Поведение модели“ при определенных условиях деформации может быть описано при помощи некоторых уравнений. Характеризуя „поведение“ мышцы при этих же условиях деформации, на основании полученных экспериментальных данных оказывается возможным решить, удовлетворяют ли найденные результаты принятой модели.

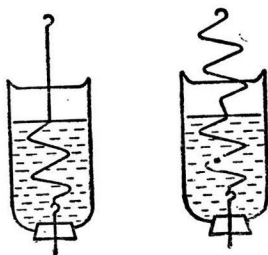


Рис. 1. Упруго-вязкие модели по Levin и Wyman.

Основная работа в этом направлении была сделана Levin и Wyman (1927), предложившими модель, более отвечающую экспериментальным данным, а именно: в дополнение к пружине, находящейся в вязкой среде, эти авторы добавили вторую пружину не демпфированную („свободная упругость“) (рис. 1). Вариант этой модели описан Petit (1931).

§ 2. Крутильные колебания и „освобождение от деформации“ как методы изучения упруго-вязких свойств скелетной мышцы

Исследование влияния симпатической иннервации на упруго-вязкие свойства скелетной мышцы потребовало прежде всего избрания соответственной методики.

В литературе имелись сведения о влиянии симпатической иннервации на вязкость мышцы; это единственное указание на отношения симпатической иннервации к скелетной мышце исходило от Langelaan (1915 и 1925); он исследовал вязкость мышцы двумя способами: а) по глубине внедрения клина в вещество мышцы и б) по затуханию собственных колебаний мышцы, возникающих при падении клина на ее поверхность. По данным Langelaan, скелетная мышца лягушки, после перерезки соответствующих *rami communicantes*, становится менее пластичной.

Опыты Langelaan, а также анализ данных о влиянии симпатической иннервации на функциональные свойства мышцы, полученных в лабораториях Орбели, определили нашу методику исследования, состоявшую из двух вариантов: А — изучения затухания крутильных колебаний и Б — изучения освобождения мышцы от деформации.

А. Метод крутильных колебаний для исследования упругих свойств тел был впервые использован W. Weber (1835), затем особенное внимание на затухание колебаний, как результат внутреннего трения, было обращено O. Meyer (1861) и W. Thomson (1865).

В мышечной биофизике этот прием исследования фигурирует более ста лет. E. Weber в 1846 г. описал изменения периода крутильных колебаний у возбужденной мышцы. Затем, последовательно, эту методику использовал Wundt (1858), Kaiser (1899), Schenk (1900) и, наконец, в недавнее время Lindhard и Möller (1926). Все перечисленные авторы регистрировали только период крутильных колебаний.

Методика наших экспериментов была следующей. Икроножная мышца с кусочками бедра и тазовой кости помещалась на пробковом столике в горизонтальном положении. Коленный сустав закреплялся специальным зажимом таким образом, что мышца свисала вертикально, свободным концом вниз. На последнем, выше его сухожильной части, фиксировалось в горизонтальном положении коромысло, имевшее в центре легкое зеркальце, а по краям две небольшие массы в виде шариков (около 1 г каждая). Расстояние от центра до шарика составляло 7 см. Препарат и коромысло покрывались стеклянным колпаком, внутри которого создавалась необходимой степени влажность. Через отверстие в основании, на котором помещались края колпака, коромысло, укрепленное на мышце, поворачивалось специальным стерженьком всегда на один и тот же угол, после чего стерженек удалялся и система начинала совершать периодическое

движение (затухающие колебания). Амплитуды колебаний отмечались на шкале путем отметки положения „зайчика“ при его крайних отклонениях от нуля; в момент отпущения коромысла производился нажим на ключ цепи, в которую был введен электромагнитный отметчик. Параллельная запись времени производилась часами Жаке каждые 0.2 секунды. Измерение длины исследуемой мышцы проводилось катетометром.

Как уже указывалось, возникающие при закручивании и последующем освобождении мышцы от нагрузки крутильные колебания имеют затухающий характер. Величина затухания может быть определена: отношением двух соседних амплитуд $\frac{A_1}{A_2}$ или $\frac{A_2}{A_1}$, а также, что необходимо для получения количественных данных, — логарифмическим декрементом δ . В тех случаях, когда наши результаты ограничивались отношением двух амплитуд, мы условно обозначали получаемую величину как декремент или затухание и обозначали ее буквою K . Логарифмический декремент δ вычислялся следующим образом.

Так как период колебаний T остается неизменным в течение опыта, то максимальные отклонения A_1, A_2, A_3 отстоят одно от другого на равные промежутки времени. За время T амплитуда уменьшается от величины $e^{-\delta t}$ до $e^{-\delta(t+T)}$, где δ — коэффициент затухания. Из сказанного можно найти отношение двух последующих максимальных отклонений:

$$\frac{A_1}{A_2} = \frac{A_2}{A_3} = \frac{e^{-\delta t}}{e^{-\delta(t+T)}} = e^{\delta T} = e^{\delta},$$

где $\delta = \delta T$.

Величина δ , представляющая собой логарифмический декремент, легко находится из соотношения:

$$\delta = \ln \frac{A_1}{A_2} = \ln \frac{A_2}{A_3} = \dots \text{ и т. д.}$$

Определив декремент из отношения двух соседних амплитуд (соответствующих отклонений в одну сторону), нетрудно построить всю кривую, характеризующую затухание колебаний, которая полностью накладывается на кривую, определенную экспериментальным путем (рис. 2).

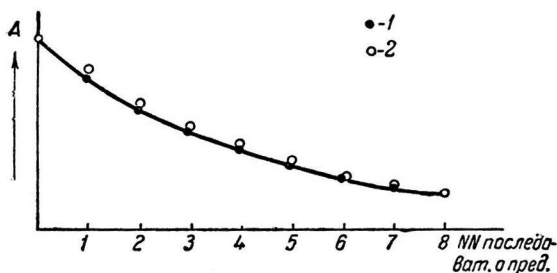


Рис. 2. Наблюдение (1) и теоретическая кривая (2) затуханий крутильных колебаний при декременте 0.246.

сколь угодно существенно на величину декремента; это хорошо видно из табл. 1, на которой представлены результаты 55 закручиваний в одну и ту же сторону, в течение нескольких часов, с 5-минутными интервалами.

Таблица 1

Величина декремента и периода крутильных колебаний системы при ее повторных закручиваниях

Порядковый номер закручивания	Декремент $\frac{A_1}{A_2}$	Период (T сек.)	Порядковый номер закручивания	Декремент $\frac{A_1}{A_2}$	Период (T сек.)
1	1.240	9.1	20	1.271	9.2
5	1.250		25	1.270	
10	1.275		30	1.260	
15	1.262		35	1.269	9.1
			55	1.275	9.1

б) Кручение происходит только в верхней части мышцы, ограничиваясь ее очень небольшим, неподвижно закрепленным участком (А. А. Добиаш, персональное указание).

В ответ на это возражение нам удалось установить следующее. Если взять произвольно выбранный нами элемент мышцы в виде цилиндра (рис. 3), с осью кручения ab , ограниченного двумя поперечными сечениями c и d , отстоящими одно от другого на расстоянии, например, 7 мм, тогда смещение радиуса верхнего сечения относительно нижнего составляет $\frac{5}{25}$, т. е. кручение происходит по всей длине мышцы.

в) Метод крутильных колебаний не может быть применен к изучению статических эластических свойств мышцы, так как период колебаний системы определяется только ее динамическими свойствами (А. Hill по поводу цитированной работы Lindhard и Möller, 1926).

Основания для такого вывода были следующие. Представляя себе мышцу в виде системы полифиляра, нагруженного коромыслом, несущим на концах массы, Hill дает уравнение движения для такой системы:

$$Mr^2 \cdot \frac{d^2 \delta}{dt^2} = \frac{MgV\delta}{2\pi l^2},$$

где M — масса системы, g — ускорение силы тяжести, V — объем, δ — угол закручивания на единицу длины полифиляра, l — длина его, r — радиус коромысла. Период гармонического колебательного движения, определяемого этим уравнением, дается формулой

$$T = 2\pi \sqrt{\frac{2\pi l^2 r^2}{gV}}.$$

Подставляя значения π , g и r (= половине длины коромысла прибора), можно получить:

$$T = 1.30 \sqrt{l/V},$$

откуда:

$$\frac{T}{l} = \frac{0.65}{\sqrt{V}}. \quad (1)$$

Так как „геометрический“ объем мышцы предполагается неизменным, а величина 1.30 также неизменна, справедливо утверждать, что $\frac{T}{l} = \text{const}$, т. е. период T пропорционален длине и, при неизменности объема, является постоянной величиной. Подсчет данных Lindhard и Möller, полученных для мышцы в состоянии покоя и возбуждения, привел Hill к выводу о том, что указанное отношение действительно является постоянным и что полученные авторами изменения модуля зависят только от изменений длины.

Рассматривая это возражение Hill, следует иметь в виду:

- 1) оно относится к величине периода, тогда как нас в основном интересовали изменения декремента;
- 2) если даже полностью и принять это возражение, то оно ограничивает использование данных в целях вычисления изменений величины модуля для тех состояний, возникновения которых сопряжено с изменениями длины;
- 3) могут быть представлены некоторые соображения, ограничивающие безусловную справедливость предположения Hill.

Основным из них является сомнение в неизменном постоянстве отношения $\frac{T}{l}$; так, напр., в IV ряду цифр статьи Hill находятся величины $\frac{T}{l}$, отличающиеся одна от другой на 75%, что не позволяет признать в данном случае интересующее нас отношение постоянным. Но в уравнении (1), согласно которому $\frac{T}{l} = \text{const}$, величина коэффициента 1.30 действительно неизменна (π , g и r). Допустить столь значительную ошибку измерения мышцы невозможно, так как соответствующие цифры приведены авторами с точностью до второго знака. В таком случае, по смыслу уравнения (1) остается возможным одно единственное заключение, а именно влияние знаменателя, которое, вообще говоря, уменьшено тем, что величина V (объем) оказывается под знаком корня. Таким образом, совершенно очевидно, что период колебаний определяется

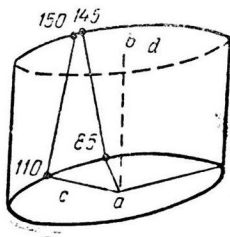


Рис. 3. Схематические изображения перемещения радиуса мышечного цилиндра при закручивании. Абсолютные величины перемещения показаны цифрами.

динамическими характеристиками системы только тогда, когда „объем“ V представляется постоянным. На самом же деле, как мы это только что показали, дело обстоит не всегда так. Повидимому, изменение „объема“ соответствует тем свойствам материала, которые сказываются на величине отношения $\frac{T}{l}$.

Такого рода „непостоянство“ $\frac{T}{l}$ оказывается достаточно закономерным. Его можно обнаружить и на основании подсчетов, данных Schenk (1900, — m. sartorius). Из приведенного автором материала видно, что наибольшее расхождение составляет 35%; среднее для величин покоящейся мышцы — 19%, для возбужденной — 18.5%.

Такие же случаи отсутствия постоянства $\frac{T}{2l}$ нетрудно обнаружить и среди наших данных, так, напр.: отношение $\frac{T}{2l}$ у покоящейся мышцы 0.475; та же мышца во время сокращения 0.37; она же сразу после сокращения 0.264. Однако в ряде случаев (как и в опытах Lindhard и Möller, 1926; Schenk, 1900) и у нас отношение $\frac{T}{2l}$ является близким к постоянному. В качестве примера приводим два опыта на икроножной мышце при протекании процесса трупного окоченения.

Опыт № 40. Отношение $\frac{T}{2l}$ в различные время (в часах) после выделения мышцы из организма: 13 ч. 0.3, 15 ч. 0.3, 17 ч. 0.312, 19 ч. 0.3, 22 ч. 0.365.
Опыт № 41. То же: 1 ч. 0.424, 3 ч. 0.389, 5 ч. 0.389, 8 ч. 0.389.

Далее мы покажем полную закономерность таких разнородных на первый взгляд результатов (§ 3, п. 2).

Б. Освобождение мышцы от деформации кручения изучалось таким образом, что мышца закручивалась на определенный угол (около одного радиана), удерживалась

в этом положении 15 сек., после чего ей предоставлялась возможность освободиться от деформации. Угол „остаточного“ закручивания определялся по положению зайчика на шкале обычно каждые 15 сек. Все элементы установки были теми же, как и при изучении крутильных колебаний.

Полученная при этом кривая приведена на рис. 4; на оси абсцисс отложено время в минутах, на ординате — углы остаточной деформации кручения. Из нее видно, что при этой форме опыта мы имеем аperiодический процесс, течение которого количественно может быть оценено следующим образом.

Медленный процесс освобождения от деформации, наблюдаемый в нашем случае, может быть истолкован с помощью предположения, что мышца одновременно обнаруживает свойства упругости и вязкости. За счет упругих сил осуществляется процесс освобождения от деформации, длительность которого обуславливается вязкостью. Такого рода предположение

Рис. 4. Кривая освобождения мышцы от деформации закручивания. На абсциссе — время в минутах; на ординате — углы поворота в условных единицах; сплошная кривая — нормальная мышца; пунктирная — та же мышца, после пребывания в растворе кураре.

вполне согласуется с современными представлениями об упруго-вязкой модели мышцы (§ 1). Полученные в наших экспериментах результаты, приведенные на рис. 4, могут быть описаны с помощью уравнения:

$$\varphi_t = \varphi_0 e^{-\frac{t}{\tau}}, \quad (2)$$

где φ_t — деформация в данный момент времени t , φ_0 — исходная деформация (в момент снятия нагрузки), e — основание натуральных логарифмов; величина τ может быть найдена по следующей формуле, легко получаемой из уравнения (2):

$$\tau = \frac{\lg e}{\lg \frac{\varphi_1}{\varphi_2}} \cdot (t_2 - t_1),$$

где t_2 и t_1 — произвольно избранные на оси абсцисс моменты времени, а φ_2 и φ_1 — им соответствующие отклонения. Величина τ имеет размерность времени и является тем временем, в течение которого деформация уменьшается до $\frac{1}{e} \varphi_0$. Из этого определения ясно, что увеличение τ соответствует замедлению освобождения от деформации и наоборот.

Физический смысл декремента δ , характеризующего течение нашего периодического процесса, и величины τ — аperiodического, будет рассмотрен в §§ 5 и 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

§ 3. Влияние изменения температуры, трупного окоченения и отравления мышцы кураре на ее упруго-вязкие свойства

Определение декремента крутильных колебаний мы произвели в следующих вариациях состояния мышечной ткани: 1) изменение температуры, 2) трупное окоченение, 3) отравление кураре и 4) раздражение симпатического нерва (§ 4).

1. Изменение температуры мышцы достигалось заключением ее в камеру, не препятствующую свободному кручению, стенки которой либо охлаждались, либо нагревались. Температура мышцы измерялась при помощи термопары, спай которой помещался возможно ближе к мышце.

Скорость изменений температуры (при нагревании) могла регулироваться реостатом, введенным в цепь нагревательного прибора муфты. Для охлаждения была использована смесь соли и снега.

Наши опыты показали наличие изменений декремента — а именно его увеличение при охлаждении и уменьшение с нагреванием. В этом последнем случае первоначально кривая имеет почти прямолинейный ход, после чего, при температуре около 35°C , наблюдается перелом, вероятно связанный с наступлением коагуляции мышечных коллоидов.

На рис. 5 и 6 мы приводим кривые, иллюстрирующие зависимость затухания от температуры; при рассмотрении их надо иметь в виду, что нанесенные на оси абсцисс величины температуры не соответствуют истинным температурам ткани, хотя и пропорциональны им.

Что касается изменений периода в зависимости от температуры, то следует заметить, что при нагревании мышцы (от комнатной температуры) период при температурах выше 26° начинает уменьшаться; при охлаждении мышцы он изменяется в том же направлении.

2. Трупное окоченение. Полученные нами данные приведены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что в наблюдавшиеся нами сроки (15—47 ч.) чаще всего имеет место уменьшение периода и увеличение декремента крутильных колебаний. Ряд существенных деталей этого процесса дает рис. 7, на котором изображены изменения K , T и l мышцы, измерявшиеся через относительно короткие промежутки времени. Из рисунка видно, что указанные изменения имеют свой максимум (15 ч.). Весьма

поучительно отчетливо видимое на кривых расхождение в направлении изменения интересующих нас величин: наибольшие изменения длины наблюдаются на 14 ч. 30 м. от начала опыта; максимальное увеличение затухания приходится на 17 ч. 30 м. Между 7 и 17 ч. опыта имеет место укорочение мышцы при одновременно регистрируемом удлинении периода колебаний T ; максимальное удлинение периода (21—13 ч.) приближается по времени к моменту наибольшего укорочения мышцы. Совершенно очевидно, что в этот период течения процесса трупного окоченения отношение $\frac{T}{2l}$ [уравнение (1)] является наиболее

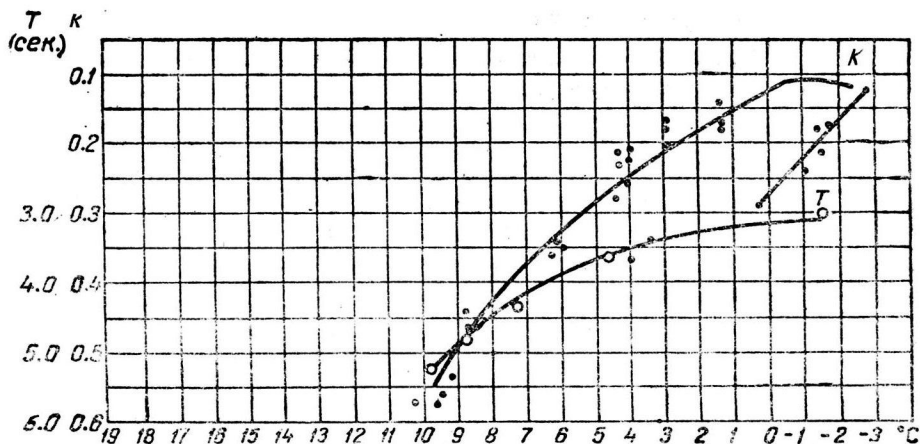


Рис. 5. Изменения периода и затухания крутильных колебаний при охлаждении мышцы.

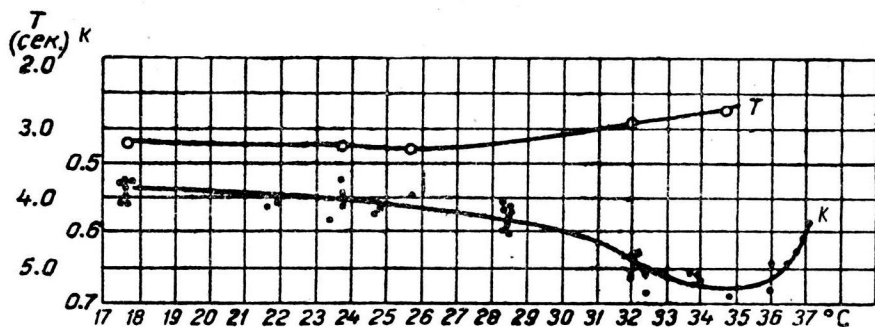


Рис. 6. То же, что и рис. 5, при нагревании.

непостоянной величиною. Мы уже указывали, что единственное объяснение этому может быть дано предположением о том, что в это же время происходят значительные изменения „объема“ V . Из рисунка видно, что $\frac{T}{2l}$ к 13—15 ч. возрастает, что может иметь место только при уменьшении „объема“ V , так как коэффициент пропорциональности не может изменяться. Это обстоятельство подтверждает наше предположение о том, что в действительности объем имеет не только „геометрическое“ значение ($\pi r^2 l$) и, следовательно, не остается неизменным тогда, когда происходит изменение вещества мышцы; такого рода фактором, влияющим на величину периода, может быть прежде всего вязкость. Подтверждением нашего предположения может быть факт, отчетливо видный из рис. 7: наибольшее отклонение $\frac{T}{2l}$ от постоянного значения

Таблица 2

Изменения затухания и периода крутильных колебаний мышцы и ее длины в течение посмертных изменений (трупное окоченение)

№№ опытов	Затухание колебаний $\left[K\left(\frac{A_2}{A_1}\right)\right]$			Период колебаний (T сек.)			Изменение длины (L ₁ мм)			Время наблюдения от начала опыта	Примечание
	исход- ные	после- дующие	разница	исход- ные	после- дующие	разница	исход- ные	после- дующие	разница		
2	0.73	0.66	-0.07	9.0	7.5	-1.5	—	—	—	15 ч.	
4	0.73	0.71	-0.02	5.0	5.2	+0.2	—	—	—	12 ч.	
8	0.785	0.64	-0.15	8.0	8.2	+0.2	—	—	—	18 ч.	
18	0.78	0.66	-0.12	5.2	5.5	+0.3	—	—	—	24 ч.	
20	0.71	0.68	-0.03	4.8	4.8	0.0	—	—	—	20 ч.	
21	0.77	0.67	-0.10	6.0	5.5	-0.5	не изменилась			22 ч.	
24	0.54	0.44	-0.10	—	—	—	14.5	15.4	+0.9	20 ч.	Мышца подвергалась до опыта воздействию паров хлороформа
27	0.70	0.61	-0.09	6.0	4.4	-1.6	12.7	12.6	-0.1	22 ч.	
28	0.62	0.50	-0.12	4.8	3.0	-1.8	16.2	16.7	+0.5	47 ч.	Мышца перед опытом подвергалась воздействию паров эфира
29	0.66	0.46	-0.20	4.0	4.0	0.0	11.3	11.7	+0.4	20 ч.	
30	0.56	0.57	+0.01	7.6	5.4	-2.2	23.1	22.7	-0.4	18 ч.	
31	0.71	0.47	-0.235	8.0	9.0	+1.0	21.6	21.4	-0.2	21 ч.	
32	0.64	0.47	-0.17	12.0	9.0	-3.0	—	—	+0.2	44 ч.	
41	0.71	0.60	-0.108	6.0	5.6	-0.4	20.0	20.9	+0.9	27 ч.	

(в начале и в конце течения процесса трупного окоченения) наблюдается тогда, когда в своей наибольшей величине приближается декремент крутильных колебаний; далее будет показана возможность трактовать увеличение декремента как результат возрастания вязкости мышцы (§§ 5 и 6).

3. Огравление кураре. Для изучения влияний кураре на упруго-вязкие свойства мышцы мы погружали мышцу, после определения декремента и периода колебаний, на 2 ч. в раствор кураре, после чего делали новые определения. Эти определения представляли для нас интерес в связи с имеющимися данными о влиянии кураре на белки мышечной ткани.

Таких опытов нами было поставлено 13. Наряду с этими опытами, мы осуществили серию контрольных экспериментов, помещая мышцу на такое же время и в тех же условиях в рингеровский раствор, имевший ту же температуру и реакцию.

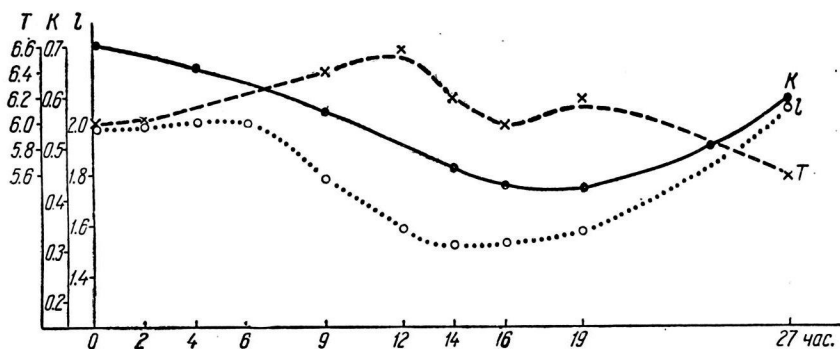


Рис. 7. Изменения периода (T) и затухания (K) крутильных колебаний и длины мышцы в течение процесса трупного окоченения. Обозначения кривых даны на рисунке.

Экспериментальные данные, полученные в этих обеих сериях экспериментов, приведены в табл. 3 и 4.

Из просмотра цифровых данных табл. 3 и 4 можно сделать вывод о том, что при погружении мышцы в раствор кураре в 6 случаях из 13 имело место увеличение затухания крутильных колебаний. Ни в одном из контрольных опытов (погружение в рингеровский раствор) увеличение затухания не достигало тех величин, которые мы считали характерными для влияния кураре. Во всех опытах (кураре, рингеровский раствор) период колебаний не изменялся.

§ 4. Влияние раздражения симпатической нервной системы на упруго-вязкие свойства скелетной мышцы

А. Изучение затухания крутильных колебаний. Влияние симпатической иннервации на определяемые нами величины мы исследовали при раздражении п. п. *sympathici* у покоящейся мышцы („прямое симпатическое влияние“).

Опыты были осуществлены в условиях электрического или никотинного методов раздражения, принятых в лабораториях Орбели.

Как правило, в этих опытах мы не наблюдали изменений периода колебаний T ; только в одном из 17 опытов мы получили возрастание его (на 10% вслед за раздражением п. *sympathici*); в двух других было обнаружено некоторое уменьшение периода.

Таблица 3

Изменения затухания после пребывания мышцы в растворе кураре

№№ опытов	Затухание $K \left(\frac{A_2}{A_1} \right)$		Разница (в %)	№№ опытов	Затухание $K \left(\frac{A_2}{A_1} \right)$		Разница (в %)
	до	после			до	после	
3	0.72	0.63	— 12.5	15	0.77	0.74	— 4.0
4	0.71	0.64	— 9.8	22	0.70	0.67	— 4.4
9	0.80	0.70	— 12.5	23	0.78	0.76	— 3.0
10	0.70	0.63	— 10.0	24	0.75	0.74	— 1.5
18	0.79	0.62	— 21.5	25	0.76	0.75	— 1.2
21	0.74	0.68	— 8.0	31	0.68	0.70	+ 3.0
6	0.66	0.66	— 0.0				

Таблица 4

То же, после пребывания в растворе Рингера

№№ опытов	Затухание $K \left(\frac{A_2}{A_1} \right)$		Разница (в %)	№№ опытов	Затухание $K \left(\frac{A_2}{A_1} \right)$		Разница (в %)
	до	после			до	после	
2	0.76	0.77	+ 0.7	17	0.73	0.71	— 2.8
11	0.74	0.72	— 2.5	19	0.69	0.67	— 2.8
12	0.83	0.82	— 1.4	20	0.83	0.82	— 1.4
13	0.78	0.74	— 5.0	48	0.46	0.47	+ 2.1
14	0.77	0.76	— 1.4	49	0.56	0.56	0.0
16	0.75	0.74	— 1.4				

Однако в этой же серии опытов мы получили иной результат в отношении затухания колебаний, а именно в 5 случаях из 17 мы видели отчетливое (от 3 до 10%) изменение декремента. При этом в 4 опытах имеется увеличение затухания и в одном оно вначале уменьшается, с последующим за этим увеличением (рис. 8).

Эффект наступает вслед за раздражением симпатического нерва и носит обратимый характер. Важно отметить, что в этих же случаях период практически не изменялся.

Б. Изучение освобождения мышцы от деформации. При изучении влияния симпатической иннервации на течение процесса освобождения мышцы от деформации кручения, мы воспользовались методом раздражения ганглиев пограничного ствола никотином (0.2%). В большинстве опытов с целью исключения влияния механического раздражения, связанного с процедурой нанесения раствора никотина на ганглии, мы производили все манипуляции, заменяя ватный шарик, смоченный раствором никотина, таким же тампончиком, но погруженным предварительно в рингеровский раствор. Отсутствие эффекта в этом последнем случае, наряду с положительным результатом нанесения никотина, следует из рис. 9.

Следует отметить, что затянутость процесса освобождения от деформации наблюдается только при первом определении (непосредственно следующем за нанесением раздражения); последующие кривые идут чаще всего, совпадая с ходом контрольных или даже обнаруживая более быстрое восстановление исходного положения мышцы. Эти данные

следует иметь в виду при оценке „неопределенных“ опытов (4 опыта) и опытов с обратным результатом, т. е. более быстрым восстановлением формы после нанесения никотина. Не исключена возможность того, что

при регистрации освобождения от деформации мы имели в этих случаях дело с мышцею, уже „пережившей“ закономерный симпатический эффект в сторону увеличения продолжительности освобождения от нагрузки. В 7 опытах мы получили большую или меньшую затынутость времени разгрузки (увеличение τ).

Пример такого влияющая изображен на рис. 9. Подсчет по формуле (2) показывает, что до раздражения симпатического нерва $\tau = 64$ сек., возрастающая после раздражения до 162 сек

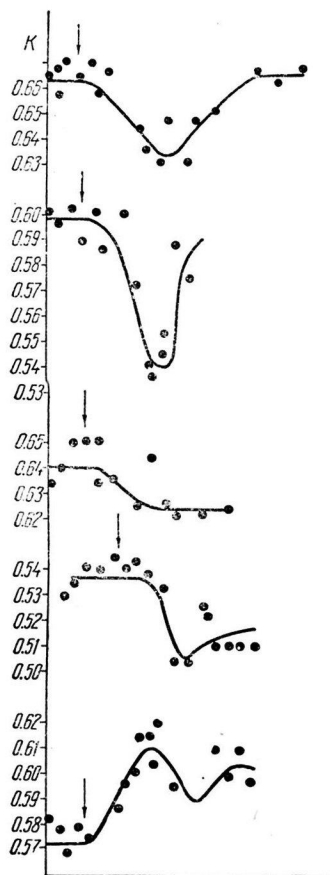


Рис. 8. Влияние раздражения симпатического нерва на затухание крутильных колебаний (момент раздражения отмечен стрелкой). На оси ординат — отношение двух соседних амплитуд (K).

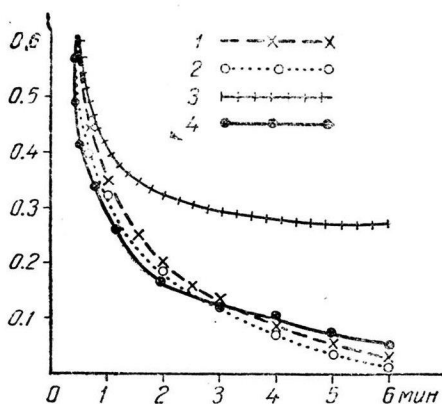


Рис. 9. Кривая освобождения мышцы от деформации закручивания. На абсциссе — время в минутах; на оси ординат — угол поворота в условных единицах; обозначения кривых: 1 — нормальная мышца, 2 — мышца после пребывания в растворе Рингера; 3 — кривая, полученная после раздражения симпатических ганглиев никотином; 4 — та же мышца через 15 мин. после раздражения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

§ 5. Физическая интерпретация полученных данных

Обсуждение результатов наших опытов, приведенных в §§ 3 и 4 мы разделили на два этапа: 1) физическую интерпретацию полученных нами данных об изменении вязкости мышцы под влиянием симпатической иннервации и 2) попытку количественного подсчета абсолютной величины коэффициента вязкости мышцы.

Итоги первого этапа обсуждения результатов и излагаются в настоящем параграфе.

Мы уже указывали, что влияние симпатической иннервации на скелетную мышцу изучалось нами двумя способами: 1) методом крутильных колебаний и 2) методом наблюдения за течением процесса освобождения от деформации. В первом варианте в случаях положительных опытов

имело место увеличение декремента при постоянном периоде колебаний; во втором — бóльшая затянутасть процесса во времени под влиянием раздражения симпатического нерва.

Удобным способом описания явлений, имеющих место при периодическом процессе (крутильных колебаниях) и аperiodическом (освобождении от деформации) могут быть подобранные соответствующим образом электрические модели упруго-вязкого тела (Френкель и Образцов, 1939). Такую моделью для периодического процесса может быть контур, изображенный на рис. 10, А. Емкость контура C соответствует величине обратной модулю сдвига упруго-вязкого механического эквивалента мышцы $\frac{1}{N}$, сопротивление R — вязкости η , самоиндукция L — массе (M), приложенная разность электрических потенциалов V — деформирующей силе P . Как известно, такого рода контур обеспечивает возникновение затухающих колебаний, декремент которых определяется уравнением Томсона:

$$\delta = \frac{R}{2L}. \quad (3)$$

Продолжая нашу аналогию, мы можем считать, что декремент крутильных колебаний упруго-вязкого тела, имеющего вязкость η и обладающего массой M , будет определяться уравнением $\delta = \frac{\eta}{2M}$ или, при постоянной массе $\delta = a \cdot \delta$, т. е. декремент крутильных колебаний прямо пропорционален вязкости мышцы. Поэтому увеличение декремента в случае воздействий симпатического нерва можно трактовать как результат возрастания в этих условиях вязкого сопротивления мышцы.

Законною электрической моделью для наблюдавшегося нами аperiodического процесса может быть схема, изображенная на рис. 10, Б. К приведенным выше обозначениям следует только добавить, что углу φ (кручения) будет соответствовать количество электричества Q . Общеизвестно уравнение разряда конденсатора; в каждый момент t количество электричества будет равно:

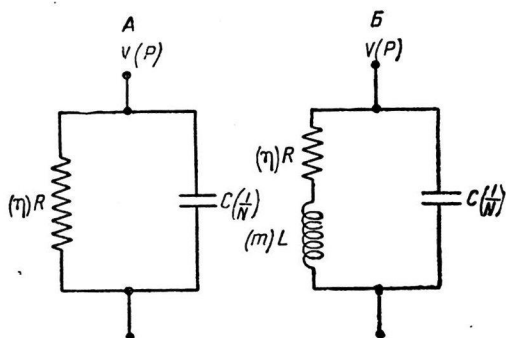


Рис. 10. Электрическая модель упруго-вязких свойств мышцы. Объяснения в тексте.

$$Q_t = V_t C = V_0 C e^{-\frac{t}{RC}}. \quad (4)$$

Заменяя RC имеющей ту же размерность τ , получим

$$Q_t = V_0 C e^{-\frac{t}{\tau}}, \quad (5)$$

откуда следует, что с возрастанием τ количество электричества Q_t будет бóльшим, чем в тот же момент времени t при меньшем значении τ . Используя возможность аналогии для упруго-вязкой механической модели, можно написать:

$$\varphi_t = \varphi_0 e^{-\frac{t}{\tau}},$$

т. е. то же уравнение, как и использованное уже нами уравнение (2); при этом увеличение τ будет иметь своим результатом затянутость во времени процесса освобождения мышцы от деформации.

Но в электрической модели $\tau = CR$, чему в механическом эквиваленте соответствует $\tau = \frac{\eta}{N}$. Отсюда можно заключить, что наблюдавшиеся нами изменения τ (увеличение) мышцы после раздражения симпатического нерва были обязаны своим происхождением либо уменьшению модуля, либо же увеличению вязкости.

На основании того, что период крутильных колебаний мышцы не изменялся под влиянием раздражения симпатического нерва, можно думать, что модуль ее остается в этих условиях постоянным и изменения τ определяются возрастанием вязкости.

В таком случае, констатированные нами изменения декремента крутильных колебаний мышцы и протекание процесса освобождения ее от деформации под влиянием раздражения симпатического нерва имеют одну и ту же физическую причину, а именно увеличение вязкости мышечного вещества.

§ 6. Количественный подсчет абсолютной величины коэффициента вязкости мышцы

Только что приведенные данные об использовании электрических схем механических эквивалентов мышцы носят, конечно, формальный характер. Необходимо иметь в виду, что количественная обработка полученных в опыте результатов имеет реальный смысл при соблюдении одного обязательного условия — использования уравнений периодических и аperiodических процессов, выведенных для такой среды, которая подобна мышце. Другими словами, для использования известных уравнений необходима уверенность в действительном их соответствии принятой модели упруго-вязкого тела мышцы.

Необходимо подчеркнуть, что вопрос о модели упруго-вязкого тела представляется достаточно сложным, при всей бесспорности положения о том, что „среда“, имитирующая мышцу, должна характеризоваться „упругостью“ и „вязкостью“.

Современная теория упруго-вязких сред предусматривает несколько возможных типов их, среди которых наиболее близкими к мышце могут явиться две: среда Voigt и среда Maxwell. В работе Джанелидзе (1947) показана возможность, в обоих случаях, затухающих гармонических колебаний и аperiodического движения. Джанелидзе привел уравнения, дающие возможность для обеих сред: 1) вычислить период и декремент крутильных колебаний, 2) найти величины τ для аperiodического движения. Характеристика каждой из сред также дана в цитированной работе. Мы заимствуем из нее уравнения, позволяющие вычислить из опытных данных, полученных при изучении крутильных колебаний, порядок величины коэффициента вязкости η .

Для среды Voigt зависимость между вязкостью и декрементом выражается уравнением:

$$\delta = \frac{\eta}{2\rho^*} T, \quad (6)$$

где δ — логарифмический декремент, η — коэффициент вязкости, T — период колебаний, ρ^* — приведенная плотность мышцы. Отсюда:

$$\eta = \frac{2\rho^* \delta}{T}. \quad (7)$$

Чтобы решить уравнение (6), надо предварительно найти приведенную плотность ρ^* . Находим ее по уравнению (8):

$$\rho^* = \frac{\rho}{3} + \frac{2I_D}{\pi R^4}, \quad (8)$$

где ρ — плотность мышцы, I_D — момент инерции диска относительно оси стержня, R — радиус мышцы. Пренебрегая плотностью мышцы по сравнению со вторым членом в формуле (8), можно считать, что:

$$\rho^* \approx \frac{2I_D}{\pi R^4}, \quad (9)$$

где $I_D = mr^2$; $R = 0.2$ см (для верхней части икроножной мышцы, наиболее подвергающейся деформации кручения); mr^2 , определяемое конструкцией нашего прибора, $= 98$ г/см². Находим ρ^* :

$$\rho^* = \frac{2 \times 98}{3.14 \times 16 \cdot 10^{-4}} = 3.8 \cdot 10^4 \text{ г/см.}$$

Подставляем найденное значение ρ^* и полученные в опыте величины ϑ и T в уравнение (7). Находим коэффициент вязкости:

$$\eta = 0.4 \cdot 10^4 \text{ пуаз.}$$

Для среды Maxwell связь между декрементом и вязкостью выражается уравнением:

$$\vartheta = \frac{N}{2\eta} T; \quad (10)$$

отсюда:

$$2\eta = \frac{NT}{\vartheta}. \quad (11)$$

Для решения этого уравнения необходимо найти значение модуля. Это можно сделать с помощью уравнения:

$$N = \frac{2ML}{\pi R^4 \varphi}, \quad (12)$$

где M — момент, L — длина мышцы, R — ее радиус, φ — угол закручивания. Определение величины момента дало: $M = 280$ эрг. Длина мышцы L положена $= 3$ см, угол φ около $30^\circ = 0.53$ радиана. По уравнению (12) находим $N = 7 \cdot 10^5$ дин/см². Подставляем найденную величину N в уравнение (11); вводим известные из опыта величины T и ϑ и из уравнения (11) находим $\eta = 6.8 \cdot 10^6$ пуаз.

Таким образом, в зависимости от выбора механического эквивалента мышцы (среды Voigt или Maxwell) получаются резко отличные одна от другой величины коэффициента вязкости мышцы; как мы уже указывали, и та и другая среды воспроизводят основной феномен — затухание колебаний, почему обе полученные величины формально представляются одинаково закономерными. Однако количественная разница между ними столь велика, что бесспорно представляется необходимость выбора только одной из них; это обстоятельство выдвигает в качестве одной из первоочередных задач мышечной биофизики пересмотр имеющихся представлений о механическом эквиваленте мышцы. Полученные нами данные показывают, что вопрос отнюдь не решается простым признанием наличия в таком эквиваленте наряду с упругостью и вязких свойств.

Предварительно может быть только указано, что получаемая величина коэффициента вязкости мышцы, если принять в качестве эквивалента среду Maxwell кажется чрезмерно большой, приближая мышцу, по ее вязким свойствам, к вару, для которого $\eta = 10^8$ пуаз.

ВЫВОДЫ

1. Обсуждая возможность использования метода крутильных колебаний для изучения упруго-вязких свойств мышцы, авторы приходят к выводу о целесообразности оценки затухания колебаний в различных состояниях мышечной ткани.

2. При разборе возражений, приводившихся против использования этого метода для указанных целей, авторы показывают, что указанное в свое время А. Hill постоянство отношения длины мышцы к периоду колебаний не всегда имеет место. Одной из причин, вызывающих изменение постоянства $\frac{T}{l}$, является возрастание вязкости мышцы.

3. Авторы обнаруживают увеличение затухания колебаний при: понижении температуры мышцы, трупном ооченении, влиянии кураре. В большинстве опытов с положительным результатом раздражения симпатического нерва также обнаруживается увеличение затухания крутильных колебаний.

4. При изучении протекания процесса освобождения мышцы от деформации (кручения), при раздражении симпатического нерва наблюдается удлинение времени освобождения от деформации. Используя для построения теоретической кривой этого процесса уравнение

$\varphi_t = \varphi_0 e^{-\frac{t}{\tau}}$, авторы предлагают количественно характеризовать результат опыта величиной τ , имеющей размерность времени.

5. Для выяснения физического значения обнаруженных изменений декремента крутильных колебаний и τ авторы пользуются электрическими эквивалентами упруго-вязкого тела. Это дает возможность принять формальные отношения: $\mathfrak{D} = \frac{1}{2m} \eta$ и $\tau = \frac{\eta}{N}$, где m — масса, N — модуль, η — коэффициент вязкости, τ — модуль релаксации, $\mathfrak{D}$ — декремент. В таком случае обнаруженное авторами при раздражении симпатического нерва увеличение декремента и τ может быть истолковано как следствие увеличения вязкости. Изменение вязкости скелетной мышцы при воздействии на нее симпатического нерва является одним из проявлений трофического влияния симпатической иннервации на поперечно-полосатую мышечную ткань, установленного школой Орбели.

6. С целью выяснения порядка абсолютных величин коэффициента вязкости мышцы, авторы воспользовались уравнениями, характеризующими декремент и период крутильных колебаний, и данными Джанелидзе для сред Voigt и Maxwell. Полученные в опыте данные при подсчете коэффициента вязкости по уравнениям: 1) $\eta = \frac{2\mathfrak{D}^*}{T}$ (для среды Voigt) и 2) $\eta = 0.5 \frac{NT}{\mathfrak{D}}$ (для среды Maxwell) дали величины — порядка $0.4 \cdot 10^4$ пуаз (среда Voigt) и $6.8 \cdot 10^6$ пуаз (среда Maxwell). В указанных уравнениях: ρ^* — приведенная плотность, N — модуль, η — коэффициент вязкости, $\mathfrak{D}$ — логарифмический декремент и T — период колебаний.

ЛИТЕРАТУРА

- Борсук. В. Н., Н. А. Вержбинская, Е. М. Крепс, Н. И. Михельсон и В. В. Стрельцов, Физиол. журн. СССР, 17, 474, 1934.
- Вейнберг В. П. О внутреннем трении льда. СПб., 1906.
- Джанелидзе Г. Ю., в этом номере „Физиологического журнала СССР“.
- Лебединский А. В., Русск. физиол. журн., 9, 183, 1926; Физиол. журн. СССР, 16, 3, 1933.
- Лебединский А. В. и Н. И. Михельсон, V Всес. съезд физиол., Тезисы докл. 26, 1934, XV Междунар. Конгр. физиол., 1935.
- Орбели Л. А. Лекции по физиологии нервной системы. 3-ье изд., 1938.
- Френкель Я. И. и Ю. Н. Образцов, Журн. exper. и теорет. физ., 9, № 9, 1081, 1939.
- Blix M., Skand. Arch. Physiol., 4, 399, 1893.
- Bouckaert J. P., J. Blender and L. Capellen, J. Physiol., 69, 473, 1930.
- Gasser H. S. and A. V. Hill, Proc. Roy. Soc. B., 96, 398, 1944.
- Fick A., Mech. Arbeit u. Wärmeentwicklung b. d. Muskelthätigkeit, Leipzig, 1882.
- Hill A. V., J. Physiol., 46, 435, 1913; J. Physiol., 47, 305, 1913—1914; J. Physiol., 61, 494, 1925; Muscular activity. Baltimore, 1926; Proc. Roy. Soc. B., 126, 135, 1938.
- Hill A. V. and W. Hartree, Philos. Trans., B., 210, 153, 1920.
- Kaiser, Zschr. f. Biologie, 38, 1, 1899.
- Langelaan, Konink. Akad. Wetensch., Amsterdam, 1, 1, 1925.
- Levin A. and J. Wyman, Proc. Roy. Soc. B., 107, 218, 1927.
- Lindhard J. and J. P. Möller, J. Physiol., 61, 73, 1926.
- Maxwell J., Philosoph. Trans., 157, 49, 1868 (по Вейнбергу).
- Meyer O., 1861. (Цит. по Вейнбергу).
- Nayer P. de and J. P. Bouckaert, Arch. Intern. Physiol., 35, 9, 1932.
- Petit J. L., Arch. Intern. Physiol., 34, 113 и 139, 1931.
- Schenk F., Pflüg. Arch., 79, 333, 1900.
- Thomson W., Proc. Roy. Soc. Lond., 14, 289, 1865. (Цит. по Вейнбергу).
- Weber E. Muskelbewegung. Wagner's Handwörterbuch d. Physiologie, 3, 1846.
- Wundt. Die Lehre v. d. Muskelbewegung. Braunschweig, 1858. (По Kaiser).

VISCO-ELASTIC PROPERTIES OF THE SKELETAL MUSCLE AND THEIR CHANGES UNDER THE INFLUENCE OF SYMPATHETIC INNERVATION

A. V. Lebedinsky and N. I. Michelson

Chair of Physiology of the Kirov Military — Medical Academy, Leningrad

Подписано к печати 8, VIII-47 г. Печ. л. $8\frac{1}{8}$ + 1 вклейка. Уч.-изд. л. $12\frac{1}{4}$. М.-О 6364.
Тираж 3500. Зак. № 372

1-я Типография Издательства Академии Наук. Ленинград, В. О., 9 лип., 12

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Г. В. Гершуни. Изучение субсенсорных реакций при деятельности органов чувств	393
А. Г. Гинецинский. Холинэргическая структура мышечного волокна	413
Г. Ю. Джанелидзе. О приложении теорий упруго-вязких сред к крутильным колебаниям мышц	429
Л. Т. Загорулько. О механизме взаимодействий и взаимоотношений афферентных систем	433
М. Г. Закс и М. А. Замкова. Роль щитовидной железы в эмбриогенезе позвоночных	449
В. М. Карасик. Фармакологический анализ автоматии	463
К. Х. Кекчеев. О рефлекторном изменении адаптационно-трофических влияний вегетативной нервной системы на возбудимые ткани человеческого организма	475
Е. В. Корнакова, Г. М. Франк и Л. Н. Штейнгауз. О структурных процессах в нерве	483
П. С. Купалов. О деятельности корковых центров по данным анализа кривых условной секреции	495
Н. В. Лазарев и Л. С. Саямон. Об одной мало изученной стороне действия сульфаниламидных соединений	501
А. В. Лебединский и Н. И. Михельсон. Упруго-вязкие свойства скелетной мышцы и их изменения под влиянием симпатической иннервации . .	505

Цена 12 руб.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

В журнале помещаются оригинальные исследования советских физиологов, биохимиков и фармакологов.

В журнале печатаются только статьи, еще нигде не опубликованные. Печатаемые в журнале статьи не могут быть одновременно помещаемы в других советских и иностранных журналах.

Редакция просит авторов в отношении посылаемых в Редакцию работ строго придерживаться перечисленных ниже правил:

1. Рукопись должна быть визирована ответственным научным руководителем учреждения или лаборатории, где выполнялась работа.

2. Название учреждения и город, где выполнялась работа, должны быть указаны в заголовке статьи после фамилии автора.

3. Если работа выполнена несколькими авторами, фамилии их под заголовком статьи печатаются в порядке алфавита.

4. Размер рукописи не должен превышать 0,5 авторского листа (11 машинописных страниц). Рукописи большего размера могут присылаться только после предварительного согласования с Редакцией.

5. К каждой рукописи должен быть приложен, при наличии ссылок на литературу, список литературы.

6. Если в статье имеются рисунки, диаграммы, фотографии и т. п., то таковые посылаются при описи. Подписи к рисункам должны даваться на отдельном листе в двух экземплярах.

В виду того, что большое количество рисунков крайне задерживает печатание журнала, Редакция просит ограничивать их число, как правило, 4—5 рисунками на статью. Фото снимки, требующие ретуши, присылаются в двух экземплярах.

7. Список литературы помещается в конце статьи и должен включать только тех авторов, имена которых упоминаются в тексте статьи. В список включаются в алфавитном порядке сначала русские авторы, а затем иностранные. После названия журнала или книги указываются том, страница, год (например: Физиолог. журн., 79, 137, 1935); номер тома выделяется подчеркиванием; при указании иностранных журналов следует придерживаться их международной транскрипции. Работы одного и того же автора перечисляются в хронологическом порядке, в подбор, и отделяются друг от друга точкой с запятой.

8. Рукописи должны быть четко отпечатаны на машинке на одной стороне листа и направляться в Редакцию в двух экземплярах, из коих один должен быть первым машинописным экземпляром. Фамилии иностранных авторов в тексте статей должны даваться в оригинальной транскрипции и вписываться совершенно разборчиво (или на машинке, или от руки, четко, печатными буквами), с указанием в скобках года выхода работы. Фамилии русских авторов, статьи которых напечатаны в иностранных журналах, даются также в их иностранной транскрипции (в скобках).

Рукопись, присланная без соблюдения указанных правил, Редакцией не принимается и возвращается автору.

Редакция оставляет за собой право по мере надобности сокращать статьи.

В случае невозможности помещения статьи в Физиологическом журнале, один из двух экземпляров рукописи может быть возвращен автору.

Редакция просит авторов в конце статей указывать свой адрес и имя и отчество полностью.

Рукописи следует направлять по адресу: Ленинград, В. О., Таможенный пер., д. 2, Издательство Академии Наук СССР, Редакция Физиологического журнала. Тел. 76 — 13.

533 К

Редакция