
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА



Том XXXIII, № 6

НОЯБРЬ — ДЕКАБРЬ



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. Коштойянц, Н. И. Михельсон, Л. А. Орбели, И. П. Разенков,
А. В. Тонких, В. А. Энгельгардт

Имб. 15.

О ВТОРОЙ СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ¹

Л. А. Орбели

(Ленинград)

В числе вопросов, которые возникли у Ивана Петровича Павлова в процессе изучения проблемы высшей нервной деятельности, одним из важнейших являлся вопрос о том, чем отличается высшая нервная деятельность человека от высшей нервной деятельности животных.

В самом начале (в 1901—1903 гг.), приступая к изучению этой проблемы, Иван Петрович назвал ее „экспериментальной психологией и психопатологией животных“. Он уже с самого начала предвидел, что эти исследования будут направлены на то, чтобы создать физиологические основы изучения психических явлений, но, вместе с тем, он тогда ограничил свою задачу изучением психологии и психопатологии животных.

Это не значит, что перед ним не стояла, как дальнейшая цель, идея изучения психологии человека. Конечной целью своей Иван Петрович считал проникновение в психическую деятельность человека и включение психологии, именно психологии человека, в сферу естествознания.

Более двух десятков лет работал Иван Петрович исключительно на материале животных, главным образом собак, и в значительной мере уяснил себе те закономерности, которые лежат в основе высшей нервной деятельности. Он считал условные рефлексы частным случаем „временной связи“, которая лежит, с одной стороны в основе образования условных рефлексов, с другой — в основе ассоциативных процессов.

Но чем глубже проникал он в изучение этих временных связей, тем острее вставал вопрос: в какой мере учение об условных рефлексах может приблизить нас к изучению психической деятельности человека, чем отличается существенно высшая нервная деятельность человека от высшей нервной деятельности животных?

В процессе изучения этого вопроса возникал последовательно целый ряд предположений, которые, однако, оказывались несостоятельными, которые себя не оправдали в достаточной мере и от которых пришлось отказаться.

Сама проблема временной связи была удачно разработана Иваном Петровичем благодаря тому, что он взял за образец временные связи между какой-либо сенсорной и какой-то одной эффекторной зоной, иначе

¹ Доклад на Совещании по физиологическим проблемам 27 февраля 1946 г. (Ленинград), посвященном 10-летию со дня кончины И. П. Павлова.

говоря — временные связи, выливающиеся во внешнюю работу, во внешнюю деятельность, объективно учитываемую, доступную регистрации, количественной оценке и экспериментированию. Было само собой понятно, что те закономерности, которые вскрываются при изучении условно-рефлекторной деятельности, являются закономерностями временных связей вообще, и следовательно, представляют собой объективную картину тех процессов, которые характеризуют и ассоциативную деятельность животных и человека.

Но все-таки в тех временных связях, которые изучал Иван Петрович, мы имеем только элементарнейший процесс высшей нервной деятельности. Было высказано предположение, что высшая нервная деятельность человека вероятно отличается тем, что условные связи могут образовываться не только между каким-то новым раздражителем и безусловной наследственно-фиксированной формой деятельности, но также и на почве выработанных ранее условных рефлексов.

Это предположение очень скоро должно было быть откинуто, в силу того, что оказалось возможным вырабатывать условные рефлексы на почве условных и у животных, притом условные рефлексы двух, трех, четырех степеней. Так что нанизывание условных рефлексов нескольких этажей друг на друга вовсе не представляет чего-либо такого, что может характеризовать высшую нервную деятельность человека.

Кроме того выяснилось, что сам по себе механизм образования условных связей уже до такой степени элементарен, что взрослый человеческий организм далеко не гордится выработкой новых условных связей. Он гордится скорее тем, что этой выработке сильно противодействует и очень быстро укладывает вырабатывающиеся рефлексы в известные рамки.

Исследования школы А. Г. Иванова-Смоленского показали, что легкость и быстрота образования условных рефлексов являются характерными для раннего детского возраста, а уже с четырех лет начинается область ограничения. Выработка условных рефлексов оказывается несколько ограниченной, зато особенно успешно развиваются всевозможные тормозные процессы, которые ведут к уточнению условно-рефлекторной деятельности.

Просматривая различные моменты, которые могли бы быть выдвинуты для понимания основных принципиальных отличий высшей нервной деятельности человека от высшей нервной деятельности животных, Иван Петрович остановился в последние годы своей жизни на оценке сигнального значения условно-рефлекторной деятельности. Он характеризовал условно-рефлекторную деятельность как деятельность, которая возникает под влиянием определенных сигналов, падающих на животный организм из внешней среды и являющихся предвестниками каких-либо существенных явлений, могущих вызвать те или иные безусловные рефлексы у животного.

И вот этому сигнальному значению Иван Петрович уделял очень большое внимание, так как этим сигнальным значением условных раздражителей определяется биологический смысл всей высшей нервной деятельности человека и животных: вырабатывается индивидуальное приспособление организма к новым условиям за счет способности реагировать не на существенно важный, воздействующий сильно на организм агент, а на его предвестники, на его сигналы.

В дальнейшем Иван Петрович подчеркнул, что наряду с примитивной или первичной сигнальной системой существует вторая сигнальная система, которую он и принял за существенный признак отличия человеческой высшей нервной деятельности от высшей нервной деятельности животных.

Под второй сигнальной системой Иван Петрович подразумевал сигнальную систему, основанную на использовании взамен явлений и объектов внешнего мира их символов или знаков. Для каждого действия, каждого предмета, каждого явления, протекающего во внешнем мире, человек создает определенный, например словесный, символ или знак и оперирует этим символом. Выполнение тех или иных действий не под влиянием объективно протекающих реальных явлений внешнего мира, а под влиянием (не менее реальных самих по себе!) знаков, которые символизируют эти предметы, события и действия, составляет высшую форму высшей нервной деятельности.

Действительно, человечество в очень широкой мере использует эту возможность, и вся наша жизнь складывается из бесконечного ряда событий и действий, которые определяются именно этими высшими сигналами, сигналами второй системы, символами объектов, событий, явлений, а затем и результатами внутримозгового взаимодействия этих символов.

Прежде всего, конечно, важно было получить экспериментальное доказательство того, что такое руководство второй сигнальной системы может иметь место в действительной жизни. В этом отношении мы имеем определенные данные, полученные опять-таки Ивановым-Смоленским и его сотрудниками. Получение этих данных заключалось в следующем: у детей вырабатывались условные рефлексы на те или иные раздражители, в частности на объекты того или иного цвета, на те или иные звуковые раздражители, и когда эти условные рефлексы были в достаточной степени упрочены, вместо условных раздражителей произносили слова, которые обозначают эти объективные предметы. Вместо того, чтобы показывать красный квадрат, произносили слова „красный квадрат“, вместо того, чтобы давать звук какого-нибудь инструмента, говорили, что звучит такой-то инструмент. Оказалось, что эти условные обозначения реальных предметов являются настолько же действительными, настолько же активными, как и сами эти объекты. Таким образом возможность использования второй сигнальной системы для осуществления рефлекторной деятельности была доказана лабораторным путем.

Существенно важный вопрос заключается в том: что нужно понимать под этой второй сигнальной системой? с одной стороны — какими рамками нужно ее ограничивать и, с другой стороны — как широко можно ее распространять на те или иные формы деятельности человека? Далее, каков механизм возникновения этой второй сигнальной системы, каков механизм осуществления тех действий, которые основаны на использовании второй сигнальной системы?

Я не буду здесь вдаваться в подробности того, как нужно ограничить вторую сигнальную систему, — на эту тему я имел честь выступать с докладом в прошлом году, в годовщину рождения Ивана Петровича. (См.: Вопросы общей и клинической невропатологии, т. I, вып. 1—3, Л., 1946). Тогда я указал в своем докладе на ошибочные взгляды, которые возникают по поводу второй сигнальной системы и которые вытекают из неправильного понимания установок, данных самим Иваном Петровичем.

Вопрос касался того разграничения, которое провел Иван Петрович между двумя человеческими „натурами“, из которых одну он назвал „художественной“, другую — „мыслительной“, предполагая, что в основе различия должно лежать преимущественное использование первой или второй сигнальной системы.

Иван Петрович предполагал, что одна категория людей живет и действует, преимущественно пользуясь сигналами первой сигнальной системы, сигналами, связанными обычно с вызовом значительных эмоциональных переживаний, сопровождающихся в связи с этим значительными вегетативными сдвигами, другая категория людей преимущественно пользуется в своей деятельности сигналами второй сигнальной системы, живет по преимуществу в мире символов или отвлеченных понятий — эту категорию он назвал „мыслительной“ категорией. По этим признакам он старался оценить каждого изучаемого больного, прежде чем подвергать его состоянию дальнейшему анализу.

Из этого многими был сделан неправильный вывод, что будто бы вторая сигнальная система характеризует представителей науки, а первая сигнальная система характеризует представителей искусства. Этот ошибочный вывод из учения Ивана Петровича я постарался насколько возможно отвести в своем прошлогоднем докладе, подчеркнув важность второй сигнальной системы не только для научного творчества, но и для творчества деятелей искусства. В частности, я остановился на музыкальном искусстве, которое сплошь построено на использовании определенных символов в виде нотных знаков и обеспечивает возможность таких же широких взаимоотношений между отдельными группами людей на протяжении больших отрезков времени и на огромных расстояниях друг от друга, как это имеет место в случае научного творчества.

Поэтому к этому вопросу я сейчас уже возвращаться не буду, а постараюсь показать, каким образом складывается переход от первой сигнальной системы ко второй.

Нельзя представлять себе, что вторая сигнальная система, как *Deus ex machina*, внезапно возникла у какой-то категории животных и привела к образованию современного человечества. Очевидно мы должны себе представить какие-то промежуточные этапы, которые обеспечили возможность использования символов вместо реальных объектов и реальных явлений.

Понятно, что это в действительности так и есть, и если мы обратимся к систематическому анализу явлений второй сигнальной системы, то мы сумеем найти элементарные корни, связывающие вторую сигнальную систему с первой сигнальной системой, так же как удалось установить зависимость между условными рефlekсами первой сигнальной системы и врожденными безусловными реакциями организма.

Если я выступаю сегодня с этим докладом, то с целью дать толчок дальнейшей разработке этой важной интересной проблемы. Иван Петрович пришел к учению о второй сигнальной системе лишь в последние годы своей творческой деятельности и дал замечательные по своему значению указания относительно роли и сущности второй сигнальной системы; однако он не успел еще найти экспериментальные формы, которые позволили бы нам сделать вторую сигнальную систему таким же объектом систематического изучения, как это имело место в отношении первой сигнальной системы.

И после смерти Ивана Петровича мы все работали и работаем много над вопросами высшей нервной деятельности, но все-таки вторая сигнальная система еще не взята надлежащим образом в руки и мы о ней еще очень и очень мало знаем. Это является поводом к тому, чтобы стимулировать изучение второй сигнальной системы и найти подходы к ее пониманию и ее анализу.

Мне дело представляется следующим образом. Когда родится ребенок, он еще являет собою организм, далеко не сформировавшийся, и по уровню

своего развития должен быть отнесен к той категории существ, которую представляют собою птенцы птенцовой группы птиц.

Как известно, птичье царство разделяется на птенцовых и выводковых птиц. Выводковые характеризуются тем, что они рождаются уже в значительной степени сформированными, способными вылупиться из яйца без посторонней помощи, обычно способными сразу же по вылуплении совершать локомоторные акты почти с тем же совершенством, как выполняет их взрослый организм, находить себе пищу, следовать за наседкой, реагировать известным образом на производимые ею звуковые сигналы и т. д., словом — это организмы, в значительной степени сформированные и способные к самостоятельному существованию.

Совершенно не то мы видим у птенцовых птиц, которые вылупляются из яйца обычно с посторонней помощью и вылупляются в такой стадии развития, когда их нервная система еще недостаточно сформирована, когда еще недостаточно сложились те врожденные деятельности, которые свойственны данному виду. И уже в процессе постнатального развития, после вылупления из яйца, происходит окончательное созревание врожденных деятельностей организма.

Но оказывается, что в это время организм птенца уже способен приобретать известные новые формы деятельности, вырабатывать условные связи. Следовательно, выработка условных связей, временных связей приобретенного характера вклинивается в процесс развития нервной системы на той стадии, когда еще не все безусловные или врожденные формы деятельности созрели. Этим обеспечивается возможность более сложных взаимоотношений между приобретенными и врожденными формами поведения.

Если у выводковых птенцов наложение условных рефлексов происходит тогда, когда врожденные деятельности почти целиком сформировались, то у птенцов птенцовой группы образование приобретенных деятельностей идет в те периоды, когда еще не сформировались некоторые врожденные формы. Само собой понятно, что при этом развитие некоторых врожденных форм поведения может с самого начала быть заторможенным или окажется скрытым от наших глаз до самого последнего времени, и только какое-нибудь патологическое явление, какая-нибудь случайность, происшедшая в жизни индивидуума, например какое-нибудь экспериментальное воздействие, даст возможность вскрыться тем формам врожденных деятельностей, которые должны были бы выступить на сцену, если бы их не замаскировали различные наслоившиеся формы приобретенных деятельностей.

Человеческий организм принадлежит как раз к той категории, которая рождается на свет не вполне созревшей. Человеческий младенец неспособен совершать локомоторные движения и целый ряд других деятельностей, он не имеет того распределения тонуса, которое нужно для того, чтобы стоять. Вместе с тем, человеческий организм в эволюционном процессе, в процессе филогенетического развития проделал очень сложную перестройку всех своих деятельностей, — и локомоторный акт, и распределение тонуса, и использование конечностей, привели от четвероногого существа, через четверорукое, к двуномому существу, обладающему двумя руками и способному выполнить ими такие акты, на которые неспособны никакие другие организмы.

Следовательно, мы переживаем определенный возраст, когда сталкивается, с одной стороны, повторение в онтогенезе определенных перестроек, сложившихся ранее в процессе филогенетического развития, и, с другой стороны, в этом же периоде присоединяется еще возможность установления новых связей с теми или иными сигнальными раз-

дражителями. Эти приобретенные связи вклиниваются, переплетаются с врожденными деятельностями и ведут к окончательному формированию человеческого поведения. В этом раннем постнатальном периоде уже устанавливаются такие временные связи, которые должны будут потом лечь в основу второй сигнальной системы.

Совершенно естественно думать, что основной принцип складывания второй сигнальной системы должен быть тот же, который лежит и в основе всей условно-рефлекторной деятельности, — принцип временной связи, со всеми теми закономерностями, которые обеспечивают возникновение новых связей и временный их характер, т. е. уточнение, ограничение как в пространстве, так и во времени за счет различных форм внутреннего торможения должно иметь место и в случае второй сигнальной системы.

Но как она складывается? В этом отношении чрезвычайно важное значение имеет небольшая экспериментальная работа (к сожалению, единственная), выполненная Подкопаевым и Нарбутовичем, которые поставили перед собой задачу выяснить: возможно ли образование условной связи у собаки через посредство промежуточного звена.

Они повторно сочетали во времени два индифферентных раздражителя, затем на один из этих раздражителей выработали обычным порядком условный рефлекс; когда вслед за этим испытали второй член из двух спаренных сенсорных раздражителей, он оказался активным и вызвал условно-рефлекторную деятельность.

Таким образом было показано, что временная связь, образовавшаяся между двумя сенсорными пунктами, может быть объективно обнаружена, если один из членов этой временно связанной пары связывается с объективно наблюдаемым эффекторным проявлением. Этот момент является для нас чрезвычайно важным.

В жизни ребенка бесконечно большие ряды раздражителей совпадают во времени друг с другом, и этим обеспечивается возможность установления временных связей между сенсорными очагами нервной системы, сенсорно-ассоциативных связей, в которых распространение возбуждения может протекать в обе стороны. Это — очень важный момент.

Следующий важный момент заключается в том, что целый ряд этих раздражителей связывается с теми или иными примитивными врожденными деятельностями ребенка. И тут мы прежде всего наталкиваемся на последовательное возникновение определенных явлений, которые ложатся в основу выработки условных связей.

Ребенок, производя свои естественные движения, в частности, самый примитивный, самый первичный акт — сосание, может при этом вызывать возникновение случайных звуков, которые, однако, являются довольно характерными и довольно регулярно повторяются. Тут могут быть различные звуки: шипение, хрипение, издавание звуков „ба“, „да“, „бе“ и „ма“ и т. д. Эти примитивные слоги роковым образом воспроизводятся ребенком в те моменты, когда ребенок имеет дело с матерью или с кормящим его лицом. Устанавливаются самые примитивные, первичные условные связи между воспроизведением этих звуков и теми человеческими существами, которые находятся около ребенка. И мне кажется не случайным, что во всех языках, по крайней мере известных мне, эти простые односложные звуки составляют основу тех обозначений, которые распространяются на ближайших родичей — на родителей. Да простят мне филологи, но мне, как физиологу, кажется, что это явление имеет существенное значение.

„Ма“ — звук, который очень легко производится ребенком: — „ма-ма“. Почти во всех языках это обозначает мать. Однако, бывают исключения. На грузинском языке „мама“ — это отец.

„Де“, „да“, „та“ — очень легко воспроизводимые звуки, которые у ребенка очень легко возникают — приобретают известное значение почти во всех языках. Тут и „дед“, тут и „дэда“ — по-грузински мать.

„Па“, „па-па“ — отец; на грузинском языке „папа“ — дед, на армянском языке „пап“ — дед, „тятя“ на русском — отец и т. д.

Примитивные слоги, очень легко возникающие в связи с теми или иными естественными процессами у ребенка, как фыркание, брызгание слюной, отрыв от соска и т. д., в первую очередь используются и приводят к образованию условных связей между этим звуковым раздражителем и часто присутствующими лицами, в первую очередь родителями, которые подкрепляют эту связь. Обыкновенно родители, или вообще взрослые, начинают повторять те звуки, которые производит ребенок, и вместе с тем создают почву для имитации со стороны ребенка. Родители, взрослые сознательно повторяют те звуки, которые издает ребенок, а ребенок, в силу врожденного имитационного акта, начинает этот процесс повторять, связывая его с тем или иным лицом или с тем или иным предметом.

Несколько слов об этой имитационной способности. Всем известно, что имитационная способность присуща многим представителям животного царства, но присуща в самой различной степени. У собак мы эту имитационную способность наблюдаем в очень ограниченной мере; она выражается главным образом в том, что щенки обычно бегут друг за другом, что, если одна собака где-нибудь залает, то все, вблизи находящиеся, собаки начинают сейчас же лаять, поднимают гам на некоторое время; если в одном конце деревни раздался собачий лай, то все собаки начинают повторять этот лай, — вот те формы имитации, которые мы видим у собак. Однако из этого не следует, что в организме собаки не заложены возможности для использования в значительно большей степени имитационных актов, хотя они обычно собакой не используются.

Если вы обратитесь к козам или к овцам, то там вы увидите гораздо лучше выраженную имитационную способность. Попробуйте пройти мимо козленка — он обязательно пойдет за вами. Какое бы двигающееся существо ни прошло мимо козленка, оно обязательно заставит козленка идти за ним, а козленок выросший становится вожаком овец, овцы идут за козлом.

Собаки этого обычно не делают; редко какая-нибудь собака ни с того, ни с сего начнет следовать за человеком. Правда, на улице нам иногда приходится наталкиваться на случаи, когда привяжется собака и не отвязывается. В этих случаях трудно бывает различить, в чем тут дело: действительно ли это проявление имитационной способности, или собаку притягивает какой-нибудь запах. Поэтому этот случай хождения собаки за человеком едва ли можно законно причислить к имитационному акту.

Но я позволю себе остановить ваше внимание на одном факте, который мы наблюдали с покойным ныне доктором Уринсоном у собаки, после удаления лобных долей. Небольшие зачатки лобных долей имеющиеся у собаки, были удалены оперативным путем. Собака помещалась в большой манеж, представлявший достаточный простор животному для хождения, но это животное обычно обнаруживало чрезвычайную моторную инативность. Оно останавливалось в том месте, куда его привели и продолжало стоять десятки минут, не производя никаких движений, никаких перемещений. Но достаточно было ввести нормальную

собаку, которая, конечно, сейчас же начинала суетиться и бегать по манежу, обнюхивая разные углы, чтобы собака оперированная, лишенная лобных долей, начинала проделывать за ней буквально все те же движения, — она неотступно шла за нею по пятам. Нужно было вывести из манежа или одну, или другую собаку для того, чтобы прекратилось это подражательное поведение.

Это, конечно, не единственный признак, характеризующий собаку без лобных долей, но он настолько резко выражен, что нельзя было его не отметить и не остановить на нем внимания.

Следовательно, нужно иметь в виду, что имитационная способность в известной степени является свойственной очень многим животным, хотя у многих видов она является маскированной; она не отсутствует, но является маскированной.

То же самое мы видим и у человека. В известном возрасте человек обнаруживает в очень резкой степени эту имитационную способность, но потом имитационная способность ступшевывается, маскируется, перебивается другими формами поведения. В детском возрасте она имеет очень большое значение, и нам приходится считаться с имитацией голосовой, с имитацией на звуковые раздражения, с имитацией на оптические раздражения. Ребенок повторяет те формы поведения, которые он видит со стороны взрослых и повторяет те звуки, которые издает взрослый человек в той мере, в какой это позволяет ребенку развивающаяся артикуляция.

Тут мы снова наталкиваемся на чрезвычайно важный момент. Эта голосовая имитация является опять-таки врожденным свойством целого ряда животных организмов. В Колтушском институте А. Н. Промптов систематически занимается ее изучением у певчих птиц. Им обнаружены различия между отдельными видами птиц. Обычно, развиваясь в общении со своими родителями, птицы вырабатывают те формы пения, которые свойственны данному виду. Будучи подсажены к взрослым птицам другого вида, с иным характером пения, птенцы вырабатывают у себя пение, свойственное либо своему виду, либо тем видам, с которыми они разтут. Следовательно, и у тех и у других вырабатывается в известном возрасте способность производить целый ряд сложных голосовых актов, выражающихся в пении, но характер пения, манера пения определяются либо врожденными координациями, либо приобретенными в зависимости от того, какое птичье пение они слышат в процессе своего развития.

И вот Александр Николаевич Промптов наблюдал случай, когда птенец, выросший у него в обществе чужого вида, приобрел форму пения, свойственную этому последнему; но когда его потом пересадили к сородичам и он услышал пение, свойственное его виду, то у него произошла очень сильная вегетативная реакция в виде взбешивания перьев, остановки дыхания и т. д., а затем — стремительное переключение на это „родное“ пение, впервые услышанное.

Как известно, попугай имеет довольно хорошо развитую артикуляцию и может повторять слова и целые фразы человеческой речи. Конечно, никому не придет в голову, при серьезном отношении к этому вопросу, назвать речь попугая в истинном смысле слова „речью“, — это есть очень сложно выработанный артикуляционный акт, довольно совершенный, но используемый на основе голосовой имитации в форме повторения того, что попугай слышит. Можно подобрать такие условия, когда фразы, произнесенные попугаем, очень удачно будут кого-то задевать или высмеивать, но эти же самые фразы попугай может произнести в совершенно иной ситуации, и тогда отсутствие всякого смыслового значения становится ясным и, конечно, вскрывается чисто механи-

ческий характер повторения определенных артикуляционных актов на основе голосовой имитации и установления условных связей с теми или иными раздражителями.

Подобная голосовая имитация свойственна и ребенку. В раннем возрасте устанавливаются такие взаимоотношения между ребенком и взрослыми или между ребенком и старшими детьми, когда он начинает повторять все слышимые слова и таким образом приобретает способность к речи.

Мы хорошо знаем, что в случае глухоты артикуляционный аппарат не созревает и во всяком случае не используется ребенком, — возникает глухонмота. Но вместе с тем, мы хорошо знаем, что можно глухонемого заставить говорить, используя оптическую имитацию. Учителя глухонемых возятся с ними очень долго, произнося в их присутствии те или иные слова с усиленной мимикой для того, чтобы определенные мимические картины могли быть оптически восприняты ребенком и повели бы к оптической имитации. На этом основано обучение глухонемых речи. Но речь у них получается очень несовершенная, с „козлиным“, как говорят, голосом и с очень неправильной артикуляцией. Мой сотрудник по Москве Б. Е. Шейвехман проводит очень интересную работу. Ему удалось построить усилители, при помощи которых практически глухой ребенок может слышать человеческую речь. Ребенок, который обучен уже речи на основе одной оптической имитации, очень несовершенно, очень невнятно произносящий слова, вдруг получает параллельно с оптической картиной произносимых слов еще и звуковое их воспроизведение, он слышит человеческую речь. Как показал Шейвехман, достаточно однократного применения этой звуковой подачи речи для того, чтобы ребенок сразу поставил свой голос на нормальный регистр и начал говорить, вместо козлиного, настоящим человеческим голосом, чтобы он повторял ваши слова и давал вам ответы уже в форме хорошо артикулированной речи. Несколько повторений таких сеансов достаточно для того, чтобы речь глухонемого из очень несовершенной была приведена почти к нормальной человеческой речи.

Само собой понятно, что если этот прием будет применен (а он уже применяется Шейвехманом) очень рано и глухонемого еще в раннем возрасте будут обучать речи не только при помощи оптической имитации, но и при помощи имитации голосовой, обучение его пойдет гораздо быстрее.

Следовательно, важно то, что в раннем возрасте сначала создаются определенные ассоциации по принципу образования временных связей между теми или иными звуками, случайно воспроизводимыми ребенком и повторяемыми со стороны родителей, и кинестетическими показаниями, они увязываются с теми или иными объектами, лицами, действиями, а затем начинается систематическое показывание предметов, называние их определенными словами, голосовая имитация ребенка уже в форме артикулированной речи. Таким образом, с детства создаются элементарные временные связи, которые укладываются в определенные сложные комплексы, одновременные и последовательные (симультанные и сукцессивные).

Существенно важно то, что эти отдельные раздражители, которые связываются в нервной системе ребенка с теми или иными объектами, имеют, конечно, относительно разное значение, и в этом отношении мы в учении об условных рефлексах уже сейчас, на основе тех материалов, которые были получены Иваном Петровичем и его сотрудниками на собаках, видим, какое значение имеет способ подачи раздражителей.

Иван Петрович неоднократно подчеркивал значение определенной комплексности падающих раздражителей. Ведь никогда в природе нам не приходится иметь дело с изолированными раздражениями, которые вызывали бы у нас какие-то изолированные ощущения. Отдельное ощущение — это есть уже отвлеченное в известной степени понятие, которое мы выделяем из общего круга явлений, а фактически нам всегда приходится иметь дело с комплексом раздражений, которые известным образом друг с другом связаны и которые в совокупности действуют на наш организм и вызывают известный комплекс ощущений, создающий наши восприятия.

Я считаю полезным при оценке возникновения второй сигнальной системы подчеркнуть небольшой факт, который описан Иваном Петровичем и на который он сам много раз ссылался, излагая свои материалы. Это — маленький факт, наблюдавшийся проф. В. И. Вартановым. Выбатывая у собаки условные рефлексы на запаховые раздражители, Вартанов подавал собаке через специальный прибор тот или иной запаховый раздражитель и затем вливал ей в рот кислоту. И вот оказалось, что прошло около 40 раздражителей, а условные рефлексы не выработались. Но достаточно было примешать небольшое количество того же пахучего вещества непосредственно к раствору кислоты и влить в рот собаке эту пахучую кислоту для того, чтобы с одного раза условный рефлекс был выработан.

Это указывает на то, что нервная система собаки резко различно реагирует на раздражители, расставленные друг от друга, и на те же раздражители, но связанные друг с другом интимно и составляющие как бы различные свойства одного и того же объекта.

Второй важный момент, на который нужно обратить здесь внимание, — это то, что даже в нервной системе собаки упорно и непрерывно борются две тенденции: тенденция к анализу и тенденция к синтезу. Это очень отчетливо выявляется в том, что мы имеем всегда сначала генерализованное образование условных рефлексов, когда огромное число раздражителей суммарно вступает во временную связь, хотя мы подкрепляем только один раздражитель, а затем происходит дифференцировка, большая часть раздражителей оказывается заторможенной, а какой-то один раздражитель является уточненным возбудителем той или иной деятельности. Следовательно, первоначальная генерализация и последующая концентрация представляют одну из элементарных основных форм выработки временных связей.

Иван Петрович поставил задачу получить генерализованный рефлекс, и именно на такие раздражители, где дифференцирование обычно отчетливо и легко вырабатывается.

Своему сотруднику Бурмакину Иван Петрович поручил выработать у собаки условный рефлекс на все звуки. Подавались различные звуки — сначала разные тоны одного и того же инструмента, а затем разных инструментов, и все это подкреплялось едой. Обобщенный рефлекс на все тоны вырабатывался, но тут же обнаружилась неуклонная тенденция к дифференцированию: если эти тоны подавались на другом инструменте отличного тембра, то выявлялась дифференциация по тембрам. Было решено подкреплять тоны одних и тех же частот, произведенные на различных инструментах. Обнаружилось, что начинается дифференцирование высот. Когда генерализовали и высоту и тембр, стали дифференцироваться сильные звуки от слабых, внутрикомнатные от внекомнатных, тоны от шумов и т. д.

Борьба в нервной системе двух тенденций — к обобщению и к дифференцированию — была видна в этих случаях с чрезвычайной отчетливостью.

Такую же форму борьбы мы видим в случае условных тормозов и условных рефлексов второго порядка. Две тенденции борются, и, в зависимости от ситуации, преодолевает одна или другая.

Эти явления играют большую роль при выработке тех взаимоотношений, которые лежат в основе возникновения второй сигнальной системы.

Вернусь опять к вопросу об имитационной способности. У ребенка имеется тенденция повторять то, что делают, что говорят окружающие, повторять то, что он видит, и то, что он слышит, но в известном возрасте эта имитация начинает ограничиваться. Мы знаем периоды, когда ребенок повторяет все то, что он слышит, но потом он начинает повторять дифференцированно. Он может многое услышать, но не повторять.

У ребенка вырабатываются прочные ассоциации между определенными объектами, определенными формами деятельности и соответствующими словами, причем этому предшествует известная стадия, когда ребенок все явления обозначает одним и тем же словом. У некоторых детей можно заметить более или менее длинный отрезок времени, когда они произносят одно только слово, но они этим словом выражают все. Не дифференцируя еще свою речь, имея ограниченную речевую возможность, они дают сигналы тех или иных потребностей, той или иной деятельности, используя только одно слово, иногда с плачем, иногда с улыбкой, с различными жестами, а потом вырабатываются уже дифференцирование раздражителей и дифференцирование сопутствующих им моторных актов.

Говоря о сигнальном значении раздражителей, мы должны различать несколько форм сигнализации. То, что мы имеем в обычных условных рефлексах, есть пассивное использование сигналов, в сущности даже не сигналов, а иногда только предвестников каких-нибудь событий. О сигнализации правильнее говорить тогда, когда имеет место какая-либо активность со стороны живого существа, подающего раздражения. Условная связь может установиться на явления, возникающие естественным путем.

С другой стороны, сигнализация не всегда связана с приобретенной деятельностью. Сигнализирующую деятельность мы наблюдаем у многих представителей животного царства. Наседка сигнализирует своим птенцам о нахождении корма или об опасности теми или иными звуками; в силу врожденной рефлекторной деятельности птенцы выполняют те или иные акты (клюют, прячутся за наседку). У стадных животных вожак сигнализирует ударом копыта, хрюканьем, или фырканием, или какими-нибудь другими звуками или движениями. Этим он подает сигнал, на который все его стадо реагирует определенными действиями. Конечно, это есть использование первичной сигнальной системы, причем тут сигнальная система используется на принципах врожденных. Иногда может иметь место использование сигналов для того, чтобы началось движение, например ориентировочное, а в дальнейшем за этим идет простая имитация вожака. И мы хорошо знаем, что стада диких коз или овец с чрезвычайной точностью повторяют то, что делает вожак, причем тут имеется и очень точный расчет расстояний, точный расчет движений, весь моторный акт является чрезвычайно уточненным и совершенным, но он совершается по простому примитивному сигналу и по имитационному повторению того, что сделал вожак.

Когда мы переходим к человеку, то встречаем более сложные формы взаимодействия членов коллектива. Тут тоже может иметь место имитация. Мы видим часто картину, когда один ребенок, более инициативный, подражает те или иные движения: прыжки, гримасы, произносит слова, а остальные дети за ним стереотипно все это повторяют. Идет подра-

жание в буквальном смысле слова. Все это разыгрывается конечно в пределах первой сигнальной системы.

Затем, эта имитация начинает больше и больше ограничиваться и уже заменяется другими формами коллективного взаимодействия. Недаром мы имеем в нашей словесной речи две формы выражения. Мы говорим „подражать кому-нибудь“ и говорим „брать с кого-нибудь пример“.

Мне кажется, что в этих словах уже заложена вся основа различия двух сигнальных систем. Мы можем подражать тому, кого мы видим, или тому, кого мы слышим, но мы можем брать пример с того, кого мы никогда не видели, и чьи действия мы знаем только по описанию. Мы берем пример с человека, который жил 200, а может быть и 1000 лет тому назад. Мы можем брать пример с человека, который находится на расстоянии многих тысяч километров от нас.

Здесь на сцену выступает использование тех связей, которые вырабатывались в раннем периоде детской жизни по принципу условных рефлексов. Из них создается целый комплекс деятельности. Само собою понятно, что когда мы говорим о сигнальной системе, первичной или вторичной, то мы здесь подразумеваем обязательно не только существование одного организма в какой-то внешней физической среде, но подразумеваем пребывание его в соответствующей среде организмов: у животных — в стаде, а у человека — в человеческом обществе.

О сигнализации в истинном смысле слова нельзя говорить, пока речь идет об одном организме, — должно быть по меньшей мере два организма.

На основе имитационного акта, на основе использования речевой и голосовой имитации создается известный комплекс прочно установившихся ассоциаций, которые лежат в основе дальнейших взаимоотношений между молодым организмом и взрослым.

Можно ли представить у человека возможность таких явлений, которые обнаружили в опытах Промптова с птицами?

Можно поместить ребенка одной нации в общество другой нации, и он, слыша речь несвойственную его родной нации, обучится чужой речи. Русский ребенок, живя в Англии, научится английскому языку, и если вы его переведете в русскую среду, то он, слушая там русскую речь, сразу не поймет и не воспроизведет ее. Ему предстоит сложный путь перестройки артикуляции и еще более сложный путь осмысливания вновь усвоенных словесных знаков.

Все больше и больше маскируется врожденная форма поведения, и приобретенные формы поведения являются настолько доминирующими, что ребенок с таким же трудом будет усваивать свой родной язык, как если бы от родного языка переходил к чужому.

У детей в раннем возрасте мы можем создавать эту символику самыми различными путями. Можем научить воспринимать различные оптические символы в виде писанной или печатной речи, в виде нотных знаков, в виде рисунков, можем ассоциировать их с определенными артикуляционными актами, которые, в свою очередь, воспринимаются на основе проприоцептивных показаний.

Таков, мне кажется, генез второй сигнальной системы, и на нем основаны те различия, которые приводят в конце концов к сложным взаимоотношениям между отдельными представителями человечества.

Позволю себе еще на одну минуту занять ваше внимание для того, чтобы подчеркнуть то огромное значение, которое приобретают в этом случае именно показания кинестетической сферы. Давно идут споры относительно так называемого „интервального чувства“. Есть авторы, которые считают (и давно уже считают), что человеку свойственно

на основе „мышечного чувства“, как говорили прежде, вырабатывать определенную способность оценивать и дозировать иннервационные импульсы. Действительно, человек может задать себе задачу выполнить тот или иной двигательный акт и может выполнить его с большим совершенством. Все знают, что это так. Но вот возникло понятие об „иннервационном чувстве“. Возникло это понятие еще в то время, когда о мышечном чувстве знали, но аппарат мышечного чувства не был еще известен.

Шеррингтону посчастливилось обнаружить мышечные веретена, идущие от них афферентные нервы и построить уже точное физиологическое учение о проприоцептивной системе. Из этого некоторые сделали вывод, что раз это так, что раз мышечное чувство есть результат определенных афферентных показаний, идущих от проприоцепторов, находящихся в мышцах, сухожилиях, суставных связках и т. п., то ни о каком „иннервационном“ чувстве говорить не приходится.

Но можно ли себе представить, чтобы у животного или у человека эти кинестетические показания существовали бы изолированно и не сливались бы в какой-то своеобразный комплекс, в какую-то систему. Конечно, этого нельзя себе представить. Все показания проприоцепторов, с одной стороны, становятся условными возбудителями, ассоциированными с показаниями других чувств, а с другой стороны, лежат в основе безусловных рефлексов, на которые вырабатываются условные рефлексы из других сенсорных систем, и в результате образования разнообразных условных связей между тем или иным словесным сигналом и показаниями проприоцепторов при выполнении того или иного двигательного акта создается потом возможность по данному командному слову создать именно тот поток импульсов, который нужен для выполнения данного акта. В настоящее время, когда врач изучает проприоцептивную систему больного, он не обязательно подносит свой палец к носу, а говорит: „поднесите палец к носу“. Врач оценивает, способен ли человек это сделать, причем тут нужно разграничить два момента: с одной стороны, способен ли больной выполнить это движение и притом именно так, как ему заказали, с другой стороны, может ли он выполнить это движение по словесному заказу, без показа со стороны врача. И мы, при обучении ребенка игре на музыкальных инструментах, гимнастическим упражнениям, выполнению тех или иных действий, можем пользоваться двумя формами обучения, которые являются резко различными: одна основана на том, что преподаватель проделывает в присутствии ученика то или иное движение и использует его имитационную способность, а при другой системе руководитель называет определенными словесными знаками те двигательные акты, которые ребенок должен воспроизвести, — так, например: „поднимите правую руку до уровня уха“ или „положите левую руку на темя“ и т. д.

В одном случае будет использована первая сигнальная система, во втором — вторая, т. е. то, что является характерным для человека.

Об этом я говорю потому, что это лежит в основе воспитания детей, в основе воспитания у них тех или иных форм поведения.

Мы можем использовать только те способности, которые свойственны всем животным, но можем использовать еще и те способности, которые свойственны только человеку, и если мы хотим воспитать у человека человеческое, то мы не должны ограничивать наши возможности, заставляя детей подражать нам, а должны научить их выполнять действия по словесному заказу, в частности, научить их, чтобы они „брали пример“ с высоких образцов человечества.

Страница 688

О ПРИНЦИПЕ ВРЕМЕННОЙ СВЯЗИ И ЕГО ЗНАЧЕНИИ В ФИЗИОЛОГИИ

К. М. Быков и В. Н. Черниговский

Кафедра физиологии Военно-морской медицинской Академии

Поступило 2 VII 1947

Едва ли какая-либо другая область физиологии так много обязана развитием своим русскому исследовательскому гению, как физиология нервной системы. И вряд ли есть еще другой раздел физиологии, за исключением физиологии пищеварения, в котором русская исследовательская мысль проявилась бы так ярко во всей своей глубине и самобытности. Иван Михайлович Сеченов, к работам которого мы неизменно обращаемся, когда желаем проследить истоки русской физиологии, положил начало изучению физиологии центральной нервной системы и явился одним из родоначальников того широкого круга идей, который, уделяя особое внимание роли нервной системы в жизни организма, позже получил общее название „нервизма“.

Это направление, начатое блестящими исследованиями И. М. Сеченова о процессах центрального торможения, непрерывно развиваясь в трудах прямых его учеников, достигло пышного расцвета в работах Н. Е. Введенского, А. А. Ухтомского и особенно И. П. Павлова и его многочисленных учеников (Л. А. Орбели, А. Д. Сперанский, П. К. Анохин, И. П. Разенков, М. К. Петрова и многие другие).

Нет необходимости говорить об огромном значении работ И. П. Павлова и его школы для современной патологии и клиники. Не только в лабораторной обстановке, но и у постели больного учение о высшей нервной деятельности стало во многих случаях путеводной звездой в изучении сложнейших форм заболеваний нервной системы.

До сих пор, однако, учение об условных рефлексах разрабатывалось, главным образом, представителями медицинской науки. Современная биология недостаточно пользовалась учением об условных рефлексах для понимания сложных отношений организма с внешней средой. А между тем, теория условных рефлексов открывает биологии необыкновенно широкие перспективы. Первые попытки использовать учение И. П. Павлова о высшей нервной деятельности в этом отношении оказались чрезвычайно плодотворными. С чисто биологических позиций условный рефлекс, как это отмечал уже и сам И. П. Павлов, есть особо подвижная и совершенная реакция живого организма, с помощью которой он приспосабливается к непрерывно меняющимся условиям внешней среды. Именно высокая подвижность, временный характер этой реакции дают животному возможность чрезвычайно быстро и точно реагировать на изменения внешней среды.

С этой точки зрения изучение законов образования, развития и исчезновения временных связей в естественных условиях существования организма составляет проблему общепсихологического значения.

Рассматривая условный рефлекс, как особый механизм приспособления животного к изменившимся условиям внешней среды, мы сразу же сталкиваемся с вопросом: в какой степени изменениям внешней среды будут соответствовать не только общая, поведенческая реакция организма, но и сложная система механизмов, обеспечивающих гармоничную работу внутренних органов по сохранению постоянства внутренней среды организма.

Эта проблема, возникшая непосредственно из общего учения об условных рефлексах, формулируемая как влияние коры головного мозга на внутренние органы, составила предмет работы нашего коллектива в течение более чем 20-летнего периода.

Работы эти доказали полную возможность образования временных связей любого внешнего индифферентного агента с деятельностью любого внутреннего органа.

Работами Иванова, Рикль, Курдина, Рогова, Ольнянской, Слонима, Щербаковой, Конради, Булыгина, Делова и Петровой, Михельсона, Черниговского, Гальперина, Балакшиной, Айрапетянца, Васильевой, Прибытковой, Пшоники, Ковалевой, Кельман, Комендантовой, Бритвана и многих других было показано, что кора головного мозга в порядке временной связи может влиять на работу любого внутреннего органа.

Здесь мы не имеем возможности излагать фактическую сторону дела во всех подробностях и хотели бы подчеркнуть лишь те общие принципиальные вопросы влияния коры головного мозга на внутренние органы, которые были поставлены нашими исследованиями.

Принципиальное значение, конечно, прежде всего имеет самый факт возможности влияния коры головного мозга на деятельность внутренних органов. Сейчас, когда он прочно установлен и полученные нами данные подтверждены в других лабораториях многими исследователями, возможность изменить ход работы внутренних органов импульсами с коры рассматривается как нечто само собой разумеющееся.

Стоит, однако, вспомнить здесь, что понадобились целые годы работы большого коллектива для того, чтобы сделать этот факт привычным. Теперь уже ни у кого нет сомнений в возможности изменить деятельность органа импульсом, идущим с коры больших полушарий. Подведен прочный фундамент под массу эмпирических наблюдений, десятилетиями накапливавшихся как в лабораториях, так и в клиниках. Конечно, теперь более существенным для нас является уже изучение самих путей влияния коры мозга на внутренние органы, а также механизмов этих влияний. Уже давно были установлены два основных типа влияний корковых импульсов на внутренние органы. Было показано, что корковый импульс в состоянии заставить работать любой орган, находящийся в состоянии физиологического покоя. Этот тип влияния был назван нами в свое время „пусковым механизмом коры“. С другой стороны было отмечено, что корковый стимул может изменить текущую деятельность данного органа. Этот тип влияний был обозначен как „корректирующее влияние коры“.

Принципиальное значение этих двух способов влияния, как нам кажется, очень велико. Оно свидетельствует прежде всего о том, что нет такой функции в организме, которая не могла бы, при всей ее кажущейся независимости от коры мозга, не измениться под влиянием

коркового стимула. В свете этих фактов перед нами предстал по-новому вопрос, волновавший физиологов, начиная с прошлого столетия, о представительстве в коре мозга различных вегетативных функций.

С нашей точки зрения теперь уже нет смысла локализовать в коре головного мозга какие-либо специальные центры, анатомически связанные с отдельными органами. Вся кора в целом, с помощью механизма временных связей, способна изменить ход деятельности отдельных органов и целых функциональных систем.

Однако, кроме этого, настойчивая работа нашего коллектива обнаруживала и ряд других, чрезвычайно своеобразных, имеющих глубокий физиологический смысл закономерностей.

Одной из них, несомненно, является способность коркового стимула оказывать длительное влияние на текущие в органах и организме процессы в результате всего лишь однократного его применения.

Оказалось например, что однократный стимул, ранее связанный с введением животному тироксина, способен на многие часы и даже дни сдвинуть ход окислительных процессов в организме.

Эта длительность влияния коркового стимула — одно из самых замечательных его свойств и несомненно свидетельствует о глубине и мощи корковых влияний.

В тесной связи с этим явлением стоит и тот факт, что, в отдельных случаях, образованная временная связь характеризуется высокой инертностью. В опытах Делова и Петровой мы имели возможность убедиться, что изменение скорости проведения возбуждения по проводящей системе сердца, выработанное в порядке временной связи, отличается особой инертностью и сохраняется значительное время, несмотря на отсутствие подкрепления.

Характерно при этом, что и выработка временной связи в этих условиях совершается весьма медленно.

Но, несомненно, наиболее замечательным является то, что условный рефлекс, созданный по воле экспериментатора, может побороть и извратить устойчивые наследственные безусловные механизмы.

Это явление было отмечено нами много раз, и оно ставит корковые влияния в особое и важное положение.

В опытах Слонома и его сотрудников удалось показать, что выработанные у животного изменения терморегуляции при помещении его в нагретую комнату сохраняются и тогда, когда животное помещается, при той же экспериментальной обстановке, в комнату, температура которой, однако, умышленно понижена. В этом случае должны были бы быть пущены механизмы терморегуляции совсем в другом направлении.

Однако оказывается, что корковый механизм, весь ход деятельности которого сочетался не только с влиянием температуры, но и всей обстановки, пускает в ход процессы, действие которых направлено теперь в совершенно бесполезную для организма сторону. Корковый стимул, следовательно, прямо извращает безусловные реакции.

В еще более демонстративной форме это мощное влияние коры выявилось в опытах Пшоники и Рогова на людях. Им удалось показать, что при определенных условиях периферические сосуды реагируют на безусловное раздражение холодом совершенно парадоксальной реакцией — расширением, если действие холода сочетается с условным раздражителем, ранее сопровождавшим применение тепла. Особо примечателен тот факт, что испытуемые при этом нередко отмечали и субъективно ощущение тепла, а не холода!

Таким образом, корковые импульсы могут изменить безусловную рефлекторную реакцию на прямо противоположную. Нам кажется, что трудно представить более яркое свидетельство силы корковых влияний.

Отсюда, как полагаем, намечается прямой путь к исследованиям тех состояний, которые существуют в клинике под очень неопределенным названием „неврозов“ и природа которых остается и до сих пор темной.

Подводя итоги этой группе исследований, мы можем сказать, что кора головного мозга может влиять на функции любого внутреннего органа. Влияния эти могут быть длительными, и в ряде случаев сила корковых влияний такова, что они могут довести над врожденными безусловными реакциями. Характерно при этом, что механизм влияния коры может быть весьма сложным и включать и гуморальное звено (Ольнянская, Балакшина, Прибыткова).

В работах по изучению влияния коры головного мозга на внутренние органы использовался классический способ образования временных связей в обстановке искусственной выработки условного рефлекса.

Этот метод, давая огромные преимущества в руки экспериментатора, однако имеет один недостаток: как и всякий лабораторный эксперимент он ставит животное в условия экспериментальной, надуманной ситуации.

Между тем, индивидуальная жизнь животных, и тем более человека, протекает в иных условиях и, конечно, чрезвычайно важно выяснить, в какой мере механизм образования временных связей используется в конкретных жизненных условиях.

Этот вопрос, как нам кажется, имеет первостепенное значение и подводит непосредственно к оценке роли условных рефлексов с биологических позиций. О значении этого обстоятельства мы говорили выше.

Разумеется, осуществление экспериментов в этом направлении не является попыткой доказать, что условный рефлекс не представляет собою только лабораторное явление. В такой защите теория условных рефлексов уже давно не нуждается. Когда мы переходим к изучению условных рефлексов в естественной обстановке, то здесь, прежде всего, и сказывается значение привычного жизненного стереотипа, всей той обстановки, которая составляет для живого организма привычную среду. В свое время было показано (Ольнянская), что сочетание у человека мышечной работы с условным раздражителем ведет к выработке прочного условного рефлекса в виде повышения окислительных процессов в организме. Александрову удалось выработать условно-рефлекторное повышение температуры тела при сочетании бега с индифферентным раздражителем. Но когда Савченко попытался получить условное повышение обмена, сочетая индифферентный раздражитель с бегом на тредбане, он потерпел неудачу. Применение условного раздражителя вызывало у животного оборонительный рефлекс. Повышения обмена не наступало.

Как понять эти результаты?

В опытах Савченко бег на тредбане есть собственно оборонительная реакция собаки на ускользающий из-под нее пол. И хотя во всех трех опытах дело идет о мышечной работе, характер обстановки совершенно различный. В опытах Ольнянской и Александрова обстановка остается естественной, привычной, а в опытах Савченко она необычна, искусственна. Поэтому в одних случаях мы имеем повышение обмена, а в других — только оборонительную реакцию.

Значение естественной обстановки весьма хорошо выявилось в опытах Понугаевой. Здесь повышение обмена у рабочих на холодильном производстве оказывается тесно связанным не только с действием температуры, но и с позой рабочего. Если сделать попытку получить изменение обмена у рабочего при той же температуре, что и в холо-

дильнике, но уложив рабочего в горизонтальном положении, то эта попытка оказывается неудачной.

Однако стоит перевести рабочего в сидячее положение, т. е. придать ему позу естественную, характерную для работы, и повышение обмена становится явным.

К той же категории явлений относятся и наблюдения Ольнянской, сделанные во время экспедиции на Тянь-шань. Как известно, у овец, находящихся в условиях камерной обстановки, в зонах средних температур химическая терморегуляция практически отсутствует. Однако колебания температуры в условиях Тянь-шаня при одновременных колебаниях освещения вызывают появление отчетливой химической терморегуляции.

Когда опыт ставится в камере, то, несмотря на наличие безусловного раздражителя (температуры), механизмы химической терморегуляции остаются безучастными, так как нет того натурального, условного раздражителя, которому надлежит пустить их в ход, именно света.

Эти факты, составляющие лишь часть обширного материала, изученного в наших лабораториях и в лабораториях наших сотрудников, с несомненностью свидетельствуют об огромной роли натуральных условных раздражителей в жизни человека и животных.

Проявляясь исподволь, они прочно входят в привычную жизненную обстановку, составляя неотъемлемую ее часть. Неприметные для неизощренного взора они обуславливают сложные отношения организма с окружающей средой и обеспечивают его совершенное приспособление.

Но есть и еще одна сторона в этом явлении, которая с нашей точки зрения заслуживает особого внимания. Эти наблюдения дают основание считать, что в условиях естественного существования животных и человека наблюдаемые нами реакции очень сложны.

Мы полагаем, что многие из них следует рассматривать как сложную комбинацию условных и безусловных рефлексов, комбинацию, в которой только анализ может выделить и отвести определенное место безусловной реакции и условному рефлексу.

Надо надеяться, что развитие этих исследований откроет особые перспективы, имеющие прямое отношение к вопросам общей биологии. Но особо ценно оно при разработке экологических проблем.

Изучение влияний коры головного мозга на внутренние органы показало, что метод условных рефлексов открывает перед нами необычайные перспективы. Раскрытие сложных закономерностей действия коры на внутренние органы — это все еще очередная задача, далекая от своего завершения. Но наряду с этим разработка этой проблемы послужила поводом для изучения и другого вопроса, который теперь уже сам составил особую проблему, не менее важную и значительную по своему объему.

Уже сама проблема влияния коры головного мозга на внутренние органы неизбежно выдвигала вопрос: в какой степени работа внутренних органов отражается на деятельности коры головного мозга?

К тому времени, когда этот вопрос возник перед нашим коллективом, мы имели перед собой не целину, а почву, уже взрыхленную трудами многих исследователей.

Однако положение дела здесь было далеко не блестящим. Два основных обстоятельства служили тому причиной.

Во-первых: изучение физиологии высших органов чувств, привлекавшее всегда внимание физиологов, шло в стороне от изучения тех

реакций, которые вызываются раздражением внутренних органов. Только Sherrington, а вслед за ним Magnus уделили серьезное внимание тем импульсам, которые возникают с проприоцепторов мышц и сухожилий. Но и эти работы приняли узко специальный характер, составляя предмет изучения сравнительно небольшой группы физиологов. В классификации рецепторов, данной Sherrington, было отведено особое место интероцепторам, расположенным во внутренних органах; но и эта группа рецепторов была изучена сравнительно слабо и оказалась в стороне от главного пути.

Во-вторых, самые свойства интероцепторов оказались такими, что внимание исследователей привлекалось к ним меньше. Отсутствие ясных субъективных показаний при их раздражении — показаний столь характерных для раздражения экстероцепторов — затруднило их изучение. Именно это свойство и повело к печальному недоразумению на десятки лет о полной, будто бы, нечувствительности внутренних органов.

Учение об анализаторах, созданное И. П. Павловым, позволило по-новому подойти и к этому вопросу. С позиций этого учения рецепторы внутренних органов должны представлять такой же анализатор, каким являются высшие органы чувств. Разница в том, что в случае интероцепторов воспринимающая поверхность обращена в глубину организма. Развитие работы с этих исходных позиций показало, что избранный нами путь был правильным и добытые в исследованиях результаты это подтвердили.

Первые же опыты, осуществленные в этом направлении (Быков и Иванова), показали, что можно получить явственное увеличение у животного диуреза путем мнимого вливания воды в желудок, если перед этим в течение нескольких опытов производилось действительное вливание. Разумеется в этих опытах всегда исключалась возможность действия на экстероцепторы. Эти опыты положили начало целой серии исследований, в которых вопрос подвергся широкой экспериментальной разработке.

Не излагая здесь всего материала, собранного стараниями большого коллектива (Айрапетянц, Василевская, Пышина, Гальперин и Прибыткова, Курдин, Балакшина и др.), остановимся лишь на общих, принципиальных выводах.

Работы нашего коллектива показали, что условные рефлексы, выработанные на безусловных интероцептивных раздражителях, обладают всеми свойствами экстероцептивных условных рефлексов.

Они угасают при отсутствии подкрепления. На них можно с легкостью получить характерные явления дифференцировки, индукции, иррадиации и вообще наблюдать все характерные свойства временной связи.

Но при всем этом были обнаружены и некоторые, характерные для них особенности. В ряде исследований выработка условных интероцептивных рефлексов требовала большего числа сочетаний, стало-быть совершалась с большим трудом.

Вместе с этим, раз выработанная временная связь отличалась большой стойкостью и, можно сказать, инертностью.

Но особенно интересными оказались наблюдения, в которых было показано, что раздражение рецепторов внутренних органов оказывает весьма сильное влияние на протекание экспериментальных условных рефлексов.

Иными словами, высшая нервная деятельность животного может быть поколеблена и выбита из привычных рамок импульсами с интероцепторов.

Этот факт прямо указывает нам на то, что импульсы с внутренних органов доходят до коры больших полушарий. Этот факт имеет, с нашей точки зрения, огромное принципиальное значение.

Характерно при этом, что интероцепторы обладают возможностью достаточно тонко и точно дифференцировать сходные раздражения. В опытах Айрапетянца можно было выработать дифференцировку на различную температуру воды.

Не менее важным оказался и тот факт, что столкновение экстероцептивных и интероцептивных условных рефлексов способно было повести к серьезным нарушениям, „срывам“ высшей нервной деятельности с характером невроза (опыты Ветюкова). Эти опыты приводят нас к заключению, что в коре мозга представлены равно обе системы — как экстероцептивных, так и интероцептивных условных связей.

Следовательно, от согласования этих двух типов сигналов (внутренних и внешних) зависит поведение всего живого организма.

А отсюда и прямой вывод, что развитие и содержание психических процессов находится в прямой зависимости от упорядочения импульсов, поступающих в кору мозга из внешней среды и из внутренних анализаторов. Тем самым дается основание для субъективного изучения тех неясных, „темных“, по выражению Сеченова, ощущений, которые рождаются под влиянием импульсов с внутренних органов.

Интенсивная разработка вопроса об интероцептивных условных связях уже в самом начале выдвинула перед нами новую проблему. Изучение интероцептивных условных рефлексов обнаружило значительную недостаточность наших сведений о простых, безусловных рефлексах, возникающих при раздражении интероцепторов.

Это заставило нас уделить специальное внимание этой задаче и повело к целой серии работ, составивших новое направление в изучении интероцепторов.

Многочисленные исследования, проведенные в этом направлении (Черниговский, Алексеев, Иванов, Борщевская, Рикль, Меркулова, Лебедева и другие), позволили детально изучить безусловные рефлексы с интероцепторов, обнаружить ряд интероцептивных полей во внутренних органах и изучить характерные влияния интероцепторов на важнейшие системы организма (дыхание, кровообращение, скелетная и гладкая мускулатура). Были открыты новые рефлексогенные зоны в целом ряде внутренних органов и в сосудах их и обнаружены различные типы рецепторов (хеморецепторы, барорецепторы, механорецепторы). Каково общее, принципиальное значение этих исследований?

Оно заключается, прежде всего, в том, что мы имеем основания раз и навсегда покончить с заблуждением об имеющейся будто бы нечувствительности внутренних органов.

Однако есть существенное отличие в том, как мы сейчас смотрим на проблему чувствительности внутренних органов, по сравнению со взглядами, сложившимися еще в прошлом столетии.

Если раньше исследователи считали единственным доказательством чувствительности внутренних органов наличие определенных субъективных ощущений у человека или реакция животного, косвенно указывающей на субъективные ощущения у него, то сейчас мы не руководствуемся этим ненадежным критерием.

С нашей точки зрения отсутствие субъективных ощущений у человека или их эквивалента у животного не может служить доказательством отсутствия чувствительности внутренних органов.

В нашем распоряжении имеются теперь объективные показатели, в виде изменений высшей нервной деятельности, безусловно регистра-

руемых с помощью условных рефлексов, в виде изменений дыхания и кровообращения, реакции мышц и т. д.

Руководствуясь этими показателями, мы не можем требовать непременно психического компонента при раздражении интероцепторов и в нем одном видеть доказательство существования интероцепторов. Эти психические ощущения есть только часть ответной реакции на раздражения интероцепторов и притом необязательная.

Ведь не можем же мы игнорировать те неясные и неоформившиеся ощущения в виде неопределенного чувства тяжести, угнетения, которые связаны с внутренними органами и составляют существо темных ощущений.

Интероцептивные влияния могут, и не доходя до сферы сознания, оказать влияние на течение процессов, составляющих содержание высшей нервной деятельности.

Наши данные получили недавно прямое подтверждение в исследованиях Г. В. Гершуни, обнаружившего влияние на высшую нервную деятельность таких раздражений слухового анализатора, которые не вызывают субъективных ощущений, оставаясь „субсенсорными“. Все это только еще раз подтверждает необходимость распространить и на интероцепторы понятие анализатора, созданное применительно к органам чувств.

Казавшееся еще совсем недавно определенным признаком — наличие ясных субъективных ощущений при раздражении экстероцепторов и отсутствие их при раздражении интероцепторов, теперь исчезает.

И в сфере высших анализаторов возможны такие субъективные состояния, какие совсем еще недавно казались характерной особенностью интероцептивного анализатора.

Рушится, таким образом, грань, отделявшая высшие органы чувств от интероцепторов.

Подходя с этих позиций к изучению интероцепторов, рассматривая их как один из анализаторов организма, мы можем говорить о наличии у животного и человека особой интероцептивной сигнальной системы в отличие от первой, павловской системы, которую можно назвать экстероцептивной сигнальной системой. Таким образом можно представить себе формирование корковой деятельности на основе трех систем: интероцептивной, экстероцептивной и речевой сигнальных систем, работающих, очевидно, по типу замкнутых циклов, как системы „сигналы сигналов“.

Несомненно, что все эти системы связаны между собой и на основе их возникают все кортикальные рефлексы.

Но и другая сторона должна быть отмечена нами как прямое следствие разработки проблемы интероцепции. Классическая физиология прошлого столетия проводила отчетливую грань между сферами „анимальной“ и „растительной“ жизни.

Еще недавно дух и тело стояли на различных полюсах, и учение о душевных болезнях стояло особняком среда дисциплин, изучающих „соматические“ расстройства. Исследования о влиянии коры мозга — высшего центра, „седалища“ психических функций и мышления, — на вегетативные функции, равно как и исследования о влиянии внутренних органов на процессы высшей нервной деятельности стирают эту грань.

Блестящие исследования школы Л. А. Орбели о симпатической иннервации скелетной мускулатуры, о влиянии мозжечка на вегетативные процессы проблажи широкую брешь в стене, разделявшей вегетативные и анимальные сферы.

Исследования о влиянии коры мозга на внутренние органы и изучение обратных влияний, показанные Айрапетянцем возможности образования временных связей с интероцепторов на мышцы и установленные Черниговским в последнее время безусловные рефлексы с интероцепторов на мышцы окончательно разрушают эту стену.

Организм стоит перед нами как целое, все части которого находятся под взаимными влияниями, и только благодаря им и осуществляется гармоническое единство живого организма.

Разработка вопроса об условных интероцептивных связях и изучение „субсенсорных“ явлений подводят нас вплотную к анализу, с материалистических позиций, самого понятия „ощущение“.

Нам остается в заключение остановиться еще на одном принципиальном выводе.

Изучение интероцептивных временных связей, составившее предмет работы нашего коллектива, приводит к одному важному положению. Обосновывая свое учение об условных рефлексах, И. П. Павлов рассматривал условный рефлекс как элементарное психическое явление.

Образование условного рефлекса, повидимому, сопровождается какими-то психическими компонентами. Конечно, мы не в состоянии проникнуть в содержание этих переживаний у животного. Но мы косвенно можем судить о них с большой достоверностью. Уже тот факт, что собака, при образовании у нее пищевого условного рефлекса на свет, тянется к электрической лампочке и лижет ее, свидетельствует о наличии каких-то психических переживаний.

Нам думается, что принцип временной связи является более широким понятием, чем его высшее выражение в виде условного рефлекса.

С этой точки зрения временные связи есть общий принцип взаимодействия организма с внешней средой, имеющий широкое распространение в животном мире. Высшей формой временной связи является условный рефлекс, в котором установление временной связи сопровождается отчетливыми психическими ощущениями. Такое понимание расширяет наши представления о временных связях и, вместе с тем, дает возможность понять, почему образуются условные рефлексы у животных, у которых кора головного мозга представлена в виде зачатка.

В данном случае мы имеем дело именно с явлением временной связи а не с условным рефлексом. Таким образом, принцип временных связей есть универсальный механизм, по законам которого образуются все рефлексы, в том числе и безусловные, о чем в свое время говорил Л. А. Орбели и писал в своей, посмертно опубликованной работе А. А. Ухтомский.

В процессе эволюции развитие, повидимому, шло от машинообразного механизма безусловных рефлексов, сосредоточенного в основном в спинном мозгу, к механизму временных связей, обеспечившему несравненно более гибкое приспособление к внешней среде.

На этой ступени временная связь осуществлялась как реакция, не сопровождавшаяся психическими переживаниями. И только у высших животных механизм временной связи достиг той ступени развития, когда образование стало сопровождаться и субъективными ощущениями. Это и есть, собственно, условный рефлекс — элементарное психическое явление.

Дальнейшим шагом эволюции было создание человеческого мозга, способного познавать мир, окружающий его, в понятиях и терминах абстрактного мышления. Великой заслугой русской физиологической

школы, крупнейшие достижения которой падают на нашу эпоху, создавшую невиданный доселе расцвет науки, и является подлинно объективное, материалистическое понимание эволюции человеческого интеллекта, развившееся из идей „нервизма“, выношенных русской физиологической мыслью.

О МЕХАНИЗМЕ ЗАМЫКАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА¹

П. С. Купалов

Физиологический отдел им. И. П. Павлова Института экспериментальной медицины и Кафедра физиологии 1-го Ленинградского медицинского института

Поступило 26 V 1947

Сорок лет назад И. П. Павлов выступил в Лондоне с одной из своих первых лекций по физиологии высшей нервной деятельности. Лекция была посвящена памяти Нухлеу, как сказал Павлов: „памяти великого естествоиспытателя и энергичнейшего борца за величайшее биологическое учение о развитии“. Но Нухлеу был не только великим биологом-дарвинистом, он был и физиологом. В 60-х годах прошлого столетия была опубликована его книга „Уроки элементарной физиологии“, изданная вскоре и в русском переводе с предисловием Д. Писарева. В этой книге Нухлеу (Гексли, 1865) пишет: „Рефлекторные действия, свойственные спинному мозгу, называются естественными и обуславливаются самым строением спинного мозга и свойствами его составных частей. При помощи головного мозга мы можем получить бесчисленное число искусственных рефлекторных действий“. Если в приведенных фразах вместо слова „естественными“ поставить слово „безусловными“, а вместо слова „искусственных“ взять слово „условных“, то они вполне могли бы принадлежать и современному физиологу.

Этот пример, а число таких примеров можно было бы увеличить, показывает, что с условным рефлексом в его общих и наиболее простых проявлениях физиологи были знакомы уже давно. Известно, что и Павлов знал об условно-рефлекторном отделении желудочного сока у собаки уже в конце прошлого столетия, и, однако, этого оказалось недостаточным для начала экспериментальных работ по условным рефлексам, для начала построения новой настоящей физиологии больших полушарий головного мозга, физиологии высшей нервной деятельности. Создание этой физиологии нуждалось не только в выделении явления условного рефлекса и знании того, что это явление обеспечивается деятельностью головного мозга, но и в отчетливом представлении, что условный рефлекс есть настоящий рефлекс, хотя и более сложный, нежели известные ранее рефлексы, что при его помощи можно изучать физиологическую деятельность головного мозга, знание которой необходимо для правильного понимания поведения животных. Другими словами, недостаточно было знать явление условного рефлекса, но нужно было иметь правильное представление о лежащих в его основе нервных механизмах.

¹ Доложено 27 февраля 1945 г. на научной конференции Института экспериментальной медицины, посвященной 9-летию со дня смерти И. П. Павлова.

Huxley, а он ближе к нашей современной, павловской физиологии, нежели многие из позднейших зарубежных физиологов, понимает под рефлексами головного мозга ту деятельность, которая совершается „помимо нашей воли и даже бессознательно“. Он знает, что „возможность всякого обучения... основана именно на этой способности нервной системы превращать сознательные действия в более или менее бессознательные и рефлекторные“; однако он не делает предположения, что это превращение может быть основано на физиологических механизмах, не ставит перед собой задачи отыскивать и изучать эти механизмы. Он удовлетворяется общими рассуждениями о психической деятельности, связанной каким-то непонятным образом с физиологической деятельностью головного мозга. Такая точка зрения сохранилась среди некоторых зарубежных физиологов вплоть до наших дней. В учебнике физиологии Howell, изданном в 1946 г. под общей редакцией Fulton, говорится, что нельзя охарактеризовать на основе физиологических представлений те корковые процессы, которые протекают вслед за ощущением и связывают ощущение и деятельность. Крупный американский физиолог Forbes (1922) считает, что у нас нет сейчас ключа к пониманию того замыкательного механизма, который лежит в основе волевого акта, т. е. механизма такого нервного пути, в котором то одна, то другая его часть может быть открыта для потока нервных импульсов при различных условиях, имеющих место в жизни животного.

Таким образом, почти на протяжении столетия ваднейшие зарубежные исследователи сходятся на том, что физиологическое изучение деятельности головного мозга, как целого, неосуществимо, что невозможно подвести физиологический базис под психические процессы. В резком контрасте с этим стоит наша русская научная мысль. Она уже давно и прочно утвердилась на почве материализма, она считает, что сложнейшая деятельность головного мозга доступна физиологическому изучению, и ищет лежащие в основе этой деятельности нервные процессы. В своей знаменитой книге „Рефлексы головного мозга“ И. М. Сеченов уже в 1863 г. пишет: „Но что же тогда все ваше учение? — спросят меня. Чистейшая гипотеза, в смысле обособления у человека трех механизмов, управляющих явлениями сознательной и бессознательной психической жизни (часто отражательного аппарата, механизма задерживающего и усиливающего рефлексы), — отвечаю я“. Сеченов, создавший эпоху в физиологии центральной нервной системы открытием явления центрального торможения, со смелостью передового ученого не останавливается перед тем, чтобы применить механизм этого торможения (задерживания) к пониманию не только явлений бессознательной, как сделал бы и Huxley, но и явлений сознательной жизни человека.

Это начинание Сеченова трактовать психические явления на основе материальных нервных процессов получило полное торжество в работах И. П. Павлова и его учеников. Трудami русских физиологов была создана „настоящая“ физиология больших полушарий головного мозга, непрерывно устанавливающая новые механизмы физиологической деятельности этого сложнейшего органа. А вместе с тем, по словам Павлова, эта физиология представляет собою и „естественно-научное изучение так называемой душевной деятельности высших животных“.

Началом новой физиологии являлось не только получение новых фактов, относящихся к явлению условного рефлекса, но одновременно и установление самого понятия условного рефлекса как временной физиологической связи, временного замыкания между очагами возбуждения в коре больших полушарий. Совершенно ясно, что понятие временной связи, столь необходимое для физиологических исследований деятельности головного мозга, одновременно утверждает, что ощущение и дей-

ствие связаны не бестелесными психическими процессами, а процессами нервными, материальными, изучение которых и составляет задачу физиологии высшей нервной деятельности. Таким образом, среди физиологических механизмов деятельности головного мозга центральное место занимает замыкательная функция, механизм образования новых связей между различными деятельностями организма, между различными очагами возбуждения в коре больших полушарий.

Я останавлиюсь на некоторых работах в этом направлении, ведущихся в нашей лаборатории уже в течение 15 лет. Они основаны на явлении долго длящейся секреции слюнной железы в ответ на кратковременное действие пищевого условного раздражителя.

Предположим, что у собаки выработан условный пищевой рефлекс на определенный внешний агент. В обычных условиях опыта этот агент, т. е. условный раздражитель, действует один в течение 30 секунд, после чего собаке дается еда. Во время действия этого агента у собаки выделяется слюна, хотя пища в это время и не действует на химические рецепторы полости рта. Это слюноотделение является условной секреторной реакцией, секреторным компонентом пищевого условного рефлекса. После того как пищевой условный рефлекс на определенный раздражитель хорошо упрочен, можно действовать этим раздражителем не все 30 сек., как обычно, а всего лишь 3—5 секунд, затем делать паузу на 25—27 сек. и на 31-й секунде от начала действия условного раздражителя производить, как и всегда, кормление животного, т. е. вызывать в обычный срок безусловный пищевой рефлекс. При этом обнаруживается, что несмотря на то, что условный раздражитель прекращается через 3—5 сек., условное слюноотделение за последующие 25—27 сек. может протекать с той же интенсивностью, как и при обычном сплошном действии условного раздражителя до присоединения безусловного. Например, если условный рефлекс образован на тактильное раздражение, на прикосновения к коже животного, причем за 30 сек. делается 30 прикосновений, т. е. по одному прикосновению в каждую секунду, то в дальнейшем достаточно сделать одно или два прикосновения, чтобы за последующую паузу выделилось такое же количество слюны, как и на тридцать прикосновений.

Можно укорачивать действие условного раздражителя до предела, пока секреторный эффект на него не исчезнет, что, очевидно, произойдет, когда продолжительность действия условного раздражителя станет чрезмерно короткой, недостаточной для того, чтобы вызвать возникновение процесса возбуждения в коре полушарий необходимой интенсивности. Таким путем было установлено, что тон, длящийся одну десятую и даже одну сотую секунды, может дать за последующие 30 сек. значительную условную секрецию. В опытах (Купалов, 1932) применялся тон в тысячу колебаний в секунду, получаемый от звукового генератора (General Radio Company, Cambridge, U. S. A), и, таким образом, за одну сотую секунды происходило около десяти двойных звуковых колебаний. Это число лежит близко к той минимальной продолжительности звука, которая необходима для того, чтобы вызвать звуковое ощущение у человека.

Итак, мы имеем явление длительной секреторной деятельности слюнной железы, возникшее вместе с образованием пищевого условного рефлекса и, следовательно, зависящее от нервных процессов коры больших полушарий. Разберем подробно все явление с точки зрения его физиологического механизма.

Долго длящаяся и иногда поразительно ровная секреция свидетельствует о том, что секреторные нейроны саливаторных ядер продолговатого мозга дают в течение длительного времени непрерывный поток

нервных импульсов к слюнной железе. Нет никаких оснований считать, что эти импульсы есть результат спонтанных разрядов секреторных нервных клеток; давно известно, что без действий специальных раздражителей слюнные железы остаются в полном покое. Далее, специальные опыты на собаках показали, что если к слюнной железе поступает короткий залп нервных импульсов в результате раздражения индукционным током центробежных секреторных нервов, то железа дает взрыв секреции, интенсивность которой начинает уменьшаться почти сразу же вслед за прекращением раздражения. Через 10—20 сек. после окончания раздражения секреция околоушной железы полностью прекращается. Никогда нельзя было наблюдать ровную секрецию, которая продолжалась бы значительное время после того как раздражитель перестал действовать. Тем более никогда не наблюдалась возрастающая в своей скорости или волнообразная секреция, какую можно часто видеть при применении укороченных условных раздражений (Купалов и Скипин, 1934).

Становится несомненным, что в случае длящейся секреции на кратковременное условное раздражение секреторные нейроны получают в течение 30 и более секунд непрерывные импульсы от других нервных клеток, и тогда возникает вопрос, где расположены эти клетки. Являются ли они корковыми клетками, или же они расположены в подкорковых ганглиях? Другими словами, поддерживается ли эта долго длящаяся секреция непрерывной деятельностью коры полушарий или же подкорки?

Уже давно было показано И. П. Павловым, что достаточно пятиминутного мнимого кормления эзофаготомированной собаки, чтобы началась секреция желудочного сока, которая продолжается около часа. Поэтому можно было бы думать, что активная роль коры кратковременна, что в случае короткого условного раздражения, продолжающегося, например, в течение 1 сек., возникшее корковое возбуждение сразу же направляется в подкорковые центры, и дальнейшая длительная секреция поддерживается деятельностью этих центров. Однако прямые опыты показывают, что нельзя понимать всю картину секреции как результат деятельности подкорковых образований или, выражаясь более осторожно, как зависящую от безусловно-рефлекторных механизмов. Последние несомненно имеют свою и значительную долю во всем явлении, но не они его определяют. Прежде всего было установлено, что длительная слюнная секреция в ответ на короткое применение условного раздражителя есть явление вырабатываемое. Она появляется вместе с образованием условного рефлекса, она упрочивается по мере того как практикуется применение короткого условного раздражителя. Эта секреция устанавливается на постоянных цифрах тогда, когда частые пробы коротких условных раздражений приводят к укреплению следового условного рефлекса. Таким образом несомненно — это корковое явление или по крайней мере явление, обусловленное условно-рефлекторным механизмом. В последнем случае можно было бы допустить, что кора полушарий обладает механизмом, пускающим в деятельность подкорковые центры на разную длительность их самостоятельного функционирования, сама находясь в состоянии возбуждения лишь короткое время; однако в пользу такого представления трудно привести убедительные доказательства.

Все это заставляет признать, что длительная секреция слюнных желез есть результат такой же длительной деятельности корковых клеток, тех клеток, которые осуществляют замыкательную функцию коры больших полушарий.

Рассмотрим возможный механизм этой длительной деятельности корковых клеток, ту морфологическую и функциональную организацию, которая может обеспечить такую деятельность. В физиологии спинного мозга уже давно делались попытки объяснить явление длительного по-

следствия, например в случае экстензорного рефлекса, как результат распространения нервных импульсов по длинному ряду последовательно сцепленных нейронов.

Представим себе такую схему нервной организации, что аксон первично возбуждаемой нервной клетки разветвляется и одной своей ветвью идет на соприкосновение с секреторным нейроном, другой — к вставочной клетке. Эта вставочная клетка, в свою очередь, имеет такой же разветвленный аксон, одна ветвь которого идет к секреторному нейрону, другая — ко второй вставочной клетке, и т. д. При такой организации секреторный нейрон будет получать импульсы продолжительное время после того как первичная нервная клетка послала хотя бы один нервный импульс, причем продолжительность этого времени будет определяться количеством вставочных нейронов. Однако легко сосчитать, что если принять время необходимое для перехода возбуждения через синапс равным $\frac{1}{2}$ миллисек., то для функционирования секреторной клетки в течение 1 мин. потребовалось бы около ста тысяч вставочных нейронов. Это был бы слишком расточительный механизм даже и для коры больших полушарий, обладающей миллиардами нервных клеток, принимая во внимание многообразие ее функций. Кроме того, при такой функциональной организации все протекание секреторной реакции предreshалось бы начальным импульсом; для изменения же и регулирования секреции по ходу реакции потребовались бы дополнительные механизмы.

Таким образом, необходимо допустить или механизм циркулирования нервных импульсов по замкнутым путям, или наличие спонтанных взрывов нервных импульсов, возникающих независимо от внешних раздражителей. Представление о спонтанных вспышках возбуждения может быть принято во внимание лишь в том случае, если оно с самого начала будет основываться на бесспорном фактическом материале, которого в настоящее время не имеется. Иначе оно поведет к дуалистическим концепциям. Поэтому следовало признать существование кольцевых, замкнутых путей, обеспечивающих длительное поступление нервных импульсов к слюноотделительному центру. Такое допущение и было сделано мною, когда я впервые встретился с фактом длительной условной секреторной реакции в ответ на кратковременное раздражение. Сейчас механизм замкнутых, повторно возбуждаемых кольцевых путей широко обсуждается современными физиологами. Forbes (1922), Ranson (1930), Lorente de No (1939) и другие признают необходимым допущение такого механизма для долго длящегося последствия в ответ на короткие залпы центростремительных импульсов или на одиночные раздражения.

Lorente de No на основании своих экспериментальных данных и гистологических исследований дает такие схемы организации повторно возбуждаемых замкнутых циклов. Представим себе, что аксон нервной клетки, несущей возбуждение к эффекторному нейрону, делится на две ветви, одна из которых заканчивается на эффекторной клетке, а другая — на теле вставочной клетки, причем аксон этой вставочной клетки идет к телу первичной клетки, связанной и с эффекторным нейроном. При такой структуре импульсы от первой клетки направляются, с одной стороны, к эффекторному нейрону, с другой стороны — через промежуточную клетку они возвращаются к той же исходной нервной клетке, которая посылает первичные импульсы. Возбуждение при этом, по существу, может циркулировать до бесконечности по замкнутому кольцу из двух нервных клеток, каждый раз при полном цикле, отдавая по одному импульсу эффекторной клетке и поддерживая, таким образом, ее непрерывную длительную деятельность. Можно представить и другие, более сложно устроенные круговые пути, которые будут обеспечивать существование длительного процесса возбуждения в ответ на короткое,

запальное раздражение нервных центров. В связи с этим нельзя не подчеркнуть, что прекрасную демонстрацию простейшего кольцевого ритма в экспериментальных условиях осуществил впервые наш советский физиолог А. Ф. Самойлов (1930).

В. В. Рикман установил, что если подействовать одновременно двумя условными раздражителями, которые обычно применяются в отдельности, то происходит изменение секреторной реакции. Два слабых раздражителя, взятые вместе, дают увеличенный эффект, в некоторых случаях равный сумме того эффекта, который дают оба раздражителя порознь; два же достаточно сильных раздражителя дают уменьшенный эффект. В первом случае нервные клетки на присоединение второго раздражителя отвечают увеличенной деятельностью и происходит суммация процесса возбуждения, вызванного каждым раздражителем в отдельности. Во втором же случае добавочное раздражение делает процесс возбуждения чрезмерно сильным, выходящим за пределы работоспособности корковых клеток, — возникает охранительное торможение и реакция уменьшается.

Эти факты поставили перед физиологией высшей нервной деятельности важные вопросы. Где происходит суммация? Каков ее механизм?

В том случае, когда применяются условные раздражители из одного анализатора, можно было бы думать, что суммация происходит в этом же анализаторе. Например, два тона, взятые вместе, дают более сильный суммарный раздражитель, они звучат громче, нежели отдельный тон. Поэтому можно было считать, что увеличение ответной реакции на два одновременно действующих условных раздражителя основано на том же механизме, как и увеличение эффекта при усилении физической силы отдельно взятого условного раздражителя, т. е. что это есть обнаружение „закона силы“. Однако было показано, что увеличение эффекта имеет место и при суммировании двух слабых условных раздражителей, принадлежащих к разным анализаторам. Здесь трудно говорить о значительном увеличении интенсивности общего процесса возбуждения в корковом отделе анализатора. Несомненно, что процесс возбуждения, протекающий в одном анализаторе, влияет на протекание процесса возбуждения в других анализаторах, однако оба эти процесса в основном остаются разделенными и не сливаются в единый, более интенсивный процесс. Это известно по данным физиологии органов чувств. Л. А. Орбели рассматривает это явление как следствие взаимодействия афферентных систем.

Таким образом, суммация должна происходить там, где возбуждение, вызванное двумя раздражителями, объединяется, вступает, по терминологии Sherrington, на общий путь. Делались предположения, что таким местом является вкусовой центр, или корковое представительство без-условного рефлекса.

Для дальнейшего изучения этих вопросов, имеющих прямое отношение к замыкательной функции коры больших полушарий, был использован тот же прием применения коротких условных раздражений, одним из преимуществ которого является то, что он позволяет производить не только суммацию двух раздражителей, действующих последовательно, когда один раздражитель следует за другим через различные промежутки времени, — это дает новые возможности для анализа всего явления. Б. Н. Луков предпринял в этом направлении специальное исследование. Он показал, что явление суммации имеет место при применении двух коротких условных раздражений, взятых как одновременно, так и последовательно. Именно, если два коротких условных раздражителя, пускаемых на несколько секунд, действует одновременно или если второе короткое раздражение следует за первым через 1—15 сек., то можно видеть увеличение или уменьшение скорости секреции, т. е. уровень

секреции в единицу времени может превысить обычный уровень для одного раздражителя или, наоборот, оказаться уменьшенным. Если второе раздражение применялось после первого позже 15 сек., тогда отчетливых изменений уровня скорости секреции не отмечалось.

Эти данные говорят о том, что процесс возбуждения движется и имеет поступательный характер, и, следовательно, длительная секреция обеспечивается не одной замкнутой, повторно возбуждаемой системой, а несколькими системами, функционально организованными, последовательно вступающими в деятельность. Благодаря этому волна возбуждения, вызванная вторым раздражением, может не застать волну возбуждения, вызванную первым раздражением, в состоянии ее максимальной активности, так как эта первая волна успевает за определенный промежуток времени уйти на следующую кольцевую систему. Вполне понятно, что при такой организации скорость секреции в ответ на действие двух последовательных коротких раздражений не будет превышать той скорости, которую может вызвать одиночный раздражитель.

Из приведенных фактов следует далее, что механизм длительного возбуждения при длительной вслед за коротким раздражением секреции ограничен определенным отрезком времени, что каждая отдельная кольцевая система имеет предел длительности своего самостоятельного функционирования, по прошествии которого возбуждение или уходит за границы данного кольцевого пути, или же исчерпывается и прекращается. Поскольку при пуске второго раздражения позже, нежели через 15 сек. после первого, у данной собаки не получалось увеличения скорости секреции, можно думать, что срок максимальной деятельности функционировавшей при приводившихся экспериментах кольцевой системы ограничен 15 сек.

Известно, что при длинно отставленных условных рефlekсах условная секреция протекает на высоком уровне значительно дольше 15 сек.; то же имеет место и при длинных следовых рефlekсах. Для установления механизма такой секреции Луков занялся изучением следовых рефlekсов при коротком применении условного раздражителя. Он начал с паузы в 25 сек. между прекращением действовавшего 5 сек. условного раздражителя и началом кормления животного и довел эту паузу, постепенно ее удлиняя, до 175 сек. Таким образом, он наблюдал как короткие, так и длинные следовые условные рефlekсы. Результаты получились следующие.

По мере того как увеличивалась пауза и следовой рефлекс становился более длинным, скорость секреции уменьшалась, и, наконец, когда пауза после продолжавшегося 5 сек. раздражения достигла 175 сек., секреторная реакция прекратилась. Однако у этой же собаки, на тот же условный раздражитель, но применяемый в течение 3 мин. сплошь, без перерыва, можно было образовать запаздывающий рефлекс с отчетливой секреторной реакцией. Очевидно, для существования условного пищевого секреторного рефlekса необходимо, чтобы безусловный раздражитель давался в то время, когда в коре больших полушарий еще остается скрытое возбуждение, вызванное предшествующим условным раздражителем. Возбуждение, возникшее под влиянием короткого условного раздражителя, не могло держаться в течение 3 мин. и условная секреторная реакция исчезла.

Исходя из такого понимания причины исчезновения секреторной реакции при длинной паузе в 3 мин., были испытаны во время этой паузы 3 коротких применения условного раздражителя по 5 сек. в начале каждой минуты. Можно было ожидать появления секреторного рефlekса, если скрытое следовое возбуждение сохраняется в течение 1 мин. после 5-секундного раздражения. И действительно, при примене-

нии коротких раздражений в начале каждой минуты получился хорошо выраженный, хотя и небольшой условный рефлекс. Когда же были взяты 6 коротких раздражений, которые действовали по 5 сек. каждую полуминуту, то условный секреторный ответ стал почти таким же, как и при сплошном применении условного раздражителя в течение 3 мин. Отсюда можно заключить, что процесс возбуждения после 5-секундного действия раздражителя держится около 1 мин., благодаря чему возможно сцепление отдельных всплесков возбуждения, создаваемых короткими раздражениями в единый, непрерывный, сплошной поток возбуждения. При чрезмерно же большой паузе после раздражения цикл возникшего возбуждения успевает закончиться, и благодаря этому не остается основы для образования длительного процесса возбуждения.

Б. И. Стожаров продолжил и расширил эти исследования. Он вырабатывал следовые условные рефлексы на короткое раздражение у новой собаки, с которой раньше не велось других опытов по условным рефлексам. Начав с пауз в 25 сек., он, постепенно удлиняя паузы, дошел до удлинения следового рефлекса на 5 мин. По мере увеличения паузы, т. е. удлинения следового рефлекса, скорость секреции уменьшалась, правда, неравномерно, однако и при 5-минутном следовом рефлексе имелся отчетливый секреторный эффект. Эти факты, показывающие большое значение тренировки определенной деятельности коры больших полушарий, заслуживают внимательного обсуждения.

При следовом рефлексе с паузой в 1 мин. средняя скорость секреции равнялась $2\frac{1}{2}$ делениям в секунду, что соответствует 25 мм^3 в секунду. Если предположить, что с каждым нервным импульсом, приходящим к секреторной клетке, вырабатывается $1/1000 \text{ мм}^3$ слюны, тогда, при скорости секреции в 20 мм^3 слюнная железа получила бы от секреторных нервных клеток 25 000 импульсов в секунду. При удлинении рефлекса до 2 минут средняя скорость секреции была равна одному делению в секунду, т. е. 10 мм^3 . Ясно, что теперь число эффективных нервных импульсов, приходящих к слюнной железе, уменьшилось в два с половиной раза, причем длительность секреторной деятельности возросла в два раза.

Как это понимать? Условный раздражитель остался тем же и возбуждение коркового центра соответствующего анализатора, новидимому, тоже не изменилось. Почему же теперь до железы доходит вдвое меньше импульсов, а одновременно длительность секреции увеличивается?

Это можно понять как результат рассеивания нервных импульсов и формирование новых, более длинных путей. Если часть импульсов пойдет по прежней кольцевой системе, которая может функционировать 1 мин., а другая часть направится по вновь образованному, более длинному пути, по которому первые импульсы начнут достигать слюнной железы лишь через несколько десятков секунд, тогда и будет та картина, которая наблюдается в действительности. Первая, более короткая кольцевая система получает только часть нервных импульсов от исходного очага возбуждения, и поэтому, частота ее разрядов будет более редкой, а вместе с этим уменьшится и количество секреции в единицу времени. Другая часть нервных импульсов направляется к следующей, более сложно устроенной кольцевой системе, где они должны сначала циркулировать некоторое время по замкнутым путям, не достигая эффекторных центров, и лишь по прошествии этого промежутка времени они начинают осуществлять такую же внешнюю деятельность, как и импульсы первой кольцевой системы. Само собою понятно, что обе эти системы связаны, объединены, представляют единую функциональную организацию.

На основе такого механизма можно понимать и явление запаздывающего рефлекса. Если короткие кольцевые пути будут заторможены и возбуждение сразу выйдет на длинную многочленную систему и будет циркулировать определенное время, не выходя к эффекторным нейронам, тогда получится полная картина запаздывания условной секреции. Все последствия, которые вытекают из такого предположения, подтверждаются опытными данными. Мы знаем, что отсутствие секреции в тормозную фазу запаздывающего рефлекса не означает покоя коры больших полушарий, что последняя находится в состоянии деятельности. Мы знаем, что осуществление этой деятельности является трудной задачей для нервной системы, что запаздывающий рефлекс предъявляет к нервной системе более высокие требования, нежели обыкновенные коротко отставленные рефлексы.

Высшие нервные функции, свойственные коре больших полушарий, представляют собою продукт эволюционного развития. Они возникли на основе более простых нервных механизмов, сохранившихся в деятельности низших отделов центральной нервной системы. В настоящее время общей физиологией достигнуты большие успехи в изучении деятельности нервных клеток, механизма синаптического проведения, функционирования простейших рефлекторных путей и т. д. Все это имеет прямое отношение и к физиологии высшей нервной деятельности и должно ею постоянно учитываться. Однако было бы неправильно стараться понимать корковую деятельность только на основании данных общей физиологии. Корковые процессы, происходя от более простых нервных процессов, в то же время существенно от них отличаются. Это ясно и из изложенного в настоящем сообщении материала.

Явление послеразрядов, т. е. нервных разрядов, продолжающихся долгое время после прекращения действия раздражителя, прежде всего было установлено в деятельности спинного мозга. В случае экстензорного рефлекса, где оно наиболее выражено, длительность последствия может достигнуть секунды и даже больше. В коре же больших полушарий, если рассматривать следовые рефлексы, как основанные на дальнейшем развитии механизма длительных послеразрядов, это последствие достигает 5 мин., т. е. оно в 200—300 раз больше. Разница в количестве в отношении огромна, причем дело не ограничивается только количественными отличиями.

Кора полушарий обладает механизмом делать эти послеразряды то более длительными, то более короткими, — она может регулировать их протекание. В коре больших полушарий создаются, формируются новые сложные процессы, что основано на особых, неизвестных еще нам механизмах. Следует чрезвычайно подчеркнуть эту творческую способность коры больших полушарий. Механизм сцепления, объединения отдельных нервных всплесков в сложный организованный поток возбуждения, формирование замкнутых, повторно возбуждающихся круговых путей, могущих в длительности своего функционирования быть приспособленными к условиям жизненных потребностей организма, все это — новые свойства, присущие только коре полушарий, обеспечивающие ее замыкательную функцию и лежащие в основе образования условных рефлексов.

40 лет назад в отношении замыкательной функции был известен только конечный результат — образование временных нервных связей. Сейчас же, после настойчивых усилий павловского научного коллектива, мы обогащены знанием конкретных механизмов этой функции, и перед нами открываются горизонты новых исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Гексли Т. Уроки элементарной физиологии. СПб., 1865.
- Купалов П. С. Величина условного рефлекса при уменьшении продолжительности короткого условного раздражителя. Доклад в Ленинградском обществе физиологов, 11 ноября 1932 г.
- Купалов П. С. и Г. В. Скипин, Физиол. журн. СССР, 17, 464; 17, 1301, 1934.
- Орбели Л. А., Физиол. журн. СССР, 17, 1105, 1933.
- Павлов И. П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. Биомедгиз, изд. 6-е, 1938.
- Рикман В. В. Цитировано по Павлову.
- Самойлов А. Ф., Научное слово, № 2, 73, 1930.
- Сеченов И. М., Избр. тр., изд. ВИЭМ, 1935.
- Forbes A., J. Neurophysiol., 2, 465, 1939; Physiol. Rev., 2, 361, 1922.
- Howell's Textbook of Physiology. Edit. by J. F. Fulton, Philadelphia a. London, 1946.
- Lorente de No R. J., Neurophysiol., 2, 402, 1939.
- Ranson S. W. and J. S. Hinsey, Amer. J. Physiol., 123, 471, 1930.
-

К ВОПРОСУ О ЯВЛЕНИЯХ РЕКАПИТУЛЯЦИИ В ОНТОГЕНЕЗЕ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

А. Я. Пинес

Институт мозга им. В. М. Бехтерева и Физиологический институт
им. акад. И. П. Павлова Академии Наук СССР

Поступило 15 V 1947

Нет сомнения, что учение о рекапитуляциях может быть широко использовано как основное доказательство эволюции, потому что наличие у молодых особей признаков более ранних групп находится в соответствии с представлениями, что эти формы стоят в генетическом родстве, о чем и говорит наличие у обеих групп сходных структур. Признание некоторых черт строения эмбрионов за рекапитуляции есть непосредственный вывод из дарвиновского эволюционного учения, есть конкретизация существующих представлений об эволюционном процессе. Учение о рекапитуляциях есть „дедукция из эволюционного учения“ (Sedgwick, 1911; Лебедин, 1932, 1936). Однако сущность рекапитуляции теоретически еще мало разработана.

До сих пор данные, наблюдаемые в онтогенезе мозга, были в очень малой степени использованы для построения и подтверждения эволюционной теории (в частности, до сих пор отсутствует параллельное изучение эмбрио- и филогенеза мозга, изучение сравнительного онтогенеза). В области морфологии мозга требуется еще чисто описательное изучение явлений рекапитуляции и систематизирование их. Систематическое изучение конкретных фактов рекапитуляций должно выявить „закономерности онтогенетического развития, обуславливающие сохранение признаков предков в развитии потомков, изменивших свое строение во взрослом состоянии“ (Лебедин, 1932). Первым шагом к разработке теории рекапитуляции в учении о мозге должно явиться установление большого количества достоверных фактов рекапитуляции и группировка их по сходству, изучение закономерностей, обусловивших их сохранение. Затем уже можно будет подойти к установлению закономерностей наследственности, т. е. к пониманию тех причин, которые ведут к сохранению признаков предков в онтогении.

В онтогенезе мозга мы имеем дело с непрерывным рядом сменяющих друг друга стадий, представляющих собой звенья единого онтогенетического процесса. Можно схематически выделить ряд следующих звеньев: 1) обособление нейральной закладки и ее превращение в нервную пластинку; 2) возникновение нервной трубки, образование мозговых пузырей, сложных изгибов и выпячиваний; 3) обособление зачатков, расчленение эмбриональных клеток на глобасты и нейробласты, их пролиферация и миграция, дифференцирование клеточных элементов;

4) возникновение нейронов, нервных центров; 5) дальнейший прирост в длину и увеличение в объеме, все большая дифференцировка отделов мозга и центров. В основе эмбрионального развития мозга лежит дифференцирование его частей, обнаруживающих указанные фазы развития. В то же время идет и процесс интеграции частей мозга, находящий свое отражение: 1) в образовании рефлекторных связей; 2) в образовании проекционных, поэтажных связей; 3) в возникновении новых систем связей и проводников; 4) во все большем созревании и дифференцировании нервных путей (фибриллизация, миелинизация). Параллельно идущие процессы дифференцирования и интеграции частей мозга устанавливают его единство на каждой новой прогрессивной ступени развития.

Прослеживая постепенную смену этапов эмбрионального развития, мы можем на различных фазах у одного и того же вида получить определенные характеристики, которые до некоторой степени соответствуют определенным уровням филогенетического развития. Переходы от одной фазы к другой часто должны истолковываться как отражение в онтогенезе филогенетических переходов.

Возникновение нервной пластинки в эмбриональном развитии связано с зародышевым листком — эктодермой. Это соответствует и филогенетическому развитию нервной системы: можно предположить, что первичные рецепторы появились в наружном покрове хордовых; с эволюцией этих рецепторов в филогенезе связано развитие нервной системы современных форм.

Эктодерма расчленяется на нейральную и эпидермальную части. Нейральная эктодерма состоит из собственно нервной и ганглионарной пластинок. Расположенные вдоль границ нервной пластинки валики (ганглионарная пластинка) поднимаются и смыкаются над средней линией, замыкая спинномозговой канал и мозговые желудочки. Можно полагать, что и у предков современных форм нервная пластинка была обращена к наружной окружающей среде; в дальнейшем наступило замыкание в трубку и, таким образом, перемещение чувствительной спинной полосы покрова в более глубокое положение — под покров, что, очевидно, имело определенное защитное значение. Были ли эти начальные стадии развития когда-либо признаком взрослого состояния какого-либо предка, об этом мы не можем с уверенностью сказать, поскольку даже у наиболее примитивных представителей данной группы нам неизвестно строение мозга, соответствующее указанным ранним эмбриональным стадиям; мы не имеем среди ныне живущих позвоночных таких организмов, у которых нервная система во взрослом состоянии была бы представлена подобной структурой. Здесь возможны лишь более или менее вероятные предположения. Поскольку, однако, развитие всей группы позвоночных идет по одному типу, мы можем полагать, что этот тип развития имел место и у общего предка всей группы, и можем рассматривать эти случаи как „эмбриональные рекапитуляции“, т. е. воспроизведение признаков анцестральных форм, стадий из эмбрионального развития, являющихся палингенетическими стадиями развития позвоночных.

Первоначально простая по очертаниям закладка прodelывает сложные сгибания и выпячивания; форма нервной трубки, ее просвет меняются; нервная трубка растет в длину и увеличивается в объеме; прирост нервной трубки на всем ее протяжении не однозначен: так, мы имеем расширение головного конца нервной трубки и превращение его в мозговые пузыри. Все это связано с общим развитием всего зародыша в целом и до некоторой степени обусловлено влиянием прилегающих тканей (хорды и миотомов). Часть эмбриональных клеток превращается в спонгиобласты (глиобласты по Held), другая часть эмбриональных клеток дает

начало нейробластам. Эмбриональные клетки нервной трубки развиваются дивергентно в глияльном и нейральном направлениях. Этому соответствует и филогенетическое обособление нервных элементов. При изучении гистогенеза нервной ткани мы встречаем те же стадии дифференцировки, какие эта ткань прошла в своем филогистогенезе. Так, в ряду позвоночных биполярные чувствительные нейроны заменяются псевдоуниполярными; в онтогенезе высших позвоночных эти клетки имеют у зародышей вначале биполярную форму, которая затем постепенно переходит в псевдоуниполярную. Развитие в онтогенезе идет здесь в той же последовательности, что и в филогенезе; поэтому мы вправе рассматривать это как рекапитуляцию.

Эмбриональные клетки нервной системы обладают способностью передвижения и дальнейшей дифференцировки. Мы имеем чередование пролиферативных процессов и смещения (миграции) нейробластов. В онтогенезе, как и в филогенезе, дифференцированные элементы происходят из недифференцированных. Специальный интерес с эволюционной точки зрения имеет также принцип „расщепления“ в течение филогенеза нервной системы на разные части, несущие специализированные функции. Этот принцип „расщепления“ Северцова имеет много общего с принципом „расщепления тканевых структур“ (Заварзин) и, в частности, приложим к нервной ткани. Например нейрон, выполняющий всю эфферентную или афферентную функцию в примитивной нервной системе низших животных, в филогенезе „расщепляется“ на нейроны двигательный и вставочный, или чувствительный и вставочный; вставочный, в свою очередь, может расщепиться на два вставочных нейрона; итак, путем расщепления происходит увеличение числа нейрональных звеньев той или иной рефлекторной дуги. Этому, очевидно, соответствует и онтогенетическое созревание нейрональных звеньев. Расщепление структур в филогенезе возможно лишь как изменение хода их развития в онтогенезе потомков по сравнению с ходом их развития в онтогенезе предков. Процесс расщепления, в сущности, сводится к дивергенции. Дивергенция, которую мы наблюдаем в онтогенезе, представляет собою повторение той дивергенции, которая произошла при филогенетической эволюции мозга и наблюдается в виде постепенного развития дивергенции в ряде деталей в течение онтогенеза. Этим процессам дифференцировки и усложнения в филогенезе соответствуют процессы дифференцировки и созревания структур в онтогенезе. Мы имеем и установление связей между отдельными этажами нервной системы, между нервными элементами и иннервируемыми органами, осуществление связи нейронов как целостных биологических единиц. Пути эволюции и онтогенетического развития отдельных нейронов различны. И здесь мы приближаемся к пониманию закономерностей их становления в истории развития нервной системы путем изучения онтогенеза.

Рядом сотрудников нашей лаборатории были изучены многочисленные примеры возникновения структур, образований и ядер мозга в их онтогенезе, обособление их зачатков от матрикса, распределение и пространственная ориентация их в тех или иных участках мозга, различные фазы дифференцировки и сложные перестройки в течение онтогенеза. Сопоставление полученных данных со сравнительно-анатомическими данными дает основание в ряде случаев говорить здесь о рекапитуляциях.

Схематически можно для каждого образования выделить: ранний период онтогенеза, характеризующийся недифференцированностью закладок; средний период, являющийся в основном периодом первичной архитектонической дифференцировки, и поздний период, характеризующийся в основном гистологической дифференцировкой и вторичной архитектонической

дифференцировкой. Переход одной стадии развития в другую характеризуется появлением новых признаков в строении закладки. Ранний период онтогенеза мозговых образований дает в основном картину обособления закладки, ее недифференцированный общий рост и разрастание преимущественно в определенных направлениях, а именно в направлении от матрикса желудочков к периферии; закладки не обнаруживают еще внутренней дифференцировки, а представляются едиными целостными образованиями. В среднем периоде мы имеем в основном другой тип строения: наряду с интенсивными процессами развития наблюдается постепенная замена гомогенного недифференцированного строения дифференцированным для каждого участка закладки; элементы, мигрировавшие в течение раннего периода из матрикса и равномерно распределявшиеся, обнаруживают локальные концентрации и конденсации, соответствующие закладкам отдельных архитектурных формаций; конденсация элементов на одних участках сопровождается появлением светлых промежутков в других (ламинизация). Процесс дифференцированного развития разворачивается дальше. В позднем периоде онтогенеза процессы конденсации и ламинизации не являются первенствующими и вытесняются новыми процессами дифференцированного развития, основывающимися на гистологической дифференцировке; гистологическая дифференцировка становится основным процессом, определяющим строение закладок; наряду с этим имеет место и вторичная архитектурная дифференцировка. Последовательность протекания основных процессов развития формаций в онтогенезе может быть в общем прослежена и в филогенезе. Однако не все формации в своем развитии проходят основные процессы в одно и то же время; ряд формаций уклоняется от филогенетической последовательности благодаря удлинению или ускорению этого развития. Одни и те же закономерности развития часто свойственны как индивидуальному, так и историческому развитию. В основе рекапитуляции эмбриональными признаками структур филогенетических этапов лежит последовательное разворачивание основных процессов развития; смена обобщенного развития дифференцированным, направленность развития от центра (матрикса) к периферии. В результате этого происходит в онтогенезе последовательное повторение палингенетических признаков. Нарушение рекапитуляции палингенетических признаков обусловлено гетерохронией развития, проявляющейся как в форме ретардации, так и в форме акцелерации, а также гетеротопиями (топографическое смещение образований).

Коррелятивные отношения между бороздами и сосудами мозга изучались в нашей лаборатории Гольдиным (1947), Левиным (1939), Гилинским (1937) и др. При исследовании этого вопроса с точки зрения развития мы встречаемся с фактами, говорящими о рекапитуляциях. Первичный радиарный тип расположения корковых артерий сохраняется от низших стадий филогенетического развития млекопитающих до антропоидов и человека включительно (Shellshear, 1927; Левин). На стадии филогенеза, когда борозд еще нет, у лиссэнцефалических животных (напр. крысы, кролики) обнаруживается радиарный тип распределения сосудистых ветвей. У гириэнцефалических животных основной системой борозд, которая рано появляется на мозгах млекопитающих, является система дугообразных борозд на наружной поверхности (система актосильвиевой, супрасильвиевой, латеральной и коронарной борозд у кошки и собаки). Радиарный тип направления артерий выявляется в том, что артерии расположены перпендикулярно к дугообразным бороздам. На ранних стадиях онтогенеза (у эмбриона человека около $3\frac{1}{2}$ месяцев внутриутробной жизни) наружная поверхность мозга представляется еще совершенно гладкой и безбороздной. Сосудистая сеть на этой стадии

развита хорошо. Из области сильвиевой ямы артерии радиарно расходятся по мозговой поверхности во все стороны прямыми лучами, дивергируя на своем пути и образуя ветви, виллообразно расходящиеся и продолжающие свой путь к соответствующему краю полушарий (рис. 1). На мозге взрослого человека этот радиарный тип не представляется в столь чистом виде. При образовании борозд происходит постепенно перемещение в глубину тех участков коры, которые вначале лежат на свободной поверхности; при этом в глубину увлекаются и те артериальные ветви, которые находятся на этой поверхности мозга. Погружение $\frac{2}{3}$ мозговой поверхности в глубину борозд неизбежно ведет ко вторичному внутрибороздному расположению артерий на взрослом человеческом мозге. Таким образом, при сравнении данных, полученных у лиссенцефалических и гирэнцефалических животных, с данными о человеческом мозге можно установить наличие рекапитуляции радиарного типа направления корковых сосудов от низших стадий млекопитающих до высших, включая антропоидов и человека (Shellshear, 1927; Левин, 1939). Вторичное

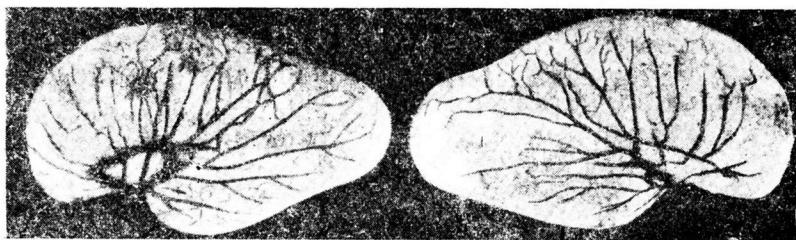


Рис. 1 Радиарный тип распределения корковых сосудов на латеральной поверхности мозга человеческого эмбриона 31 $\frac{1}{2}$ мес. внутриутробной жизни.

пассивное погружение артериальных стволов в глубину борозд приводит частично к внутрибороздному расположению артерий и несколько изменяет чистое радиарное направление сосудов на поверхности взрослого человеческого мозга.

Корреляции, существующие между строением мозговой коры и бороздами, весьма сложны, и только постепенно будут накоплены данные для решения этой важной проблемы. У млекопитающих передний отдел палеокортекса отделяется от неокортекса посредством передней ринальной борозды. У человека эта борозда исчезает. Между тем, в онтогенезе человека имеется весьма короткий промежуток времени, когда передняя ринальная борозда имеется и разделяет закладки палео- и неокортекса. Этот период продолжается 1—2 недели в течение 2-го месяца эмбриональной жизни (Левин, 1936). Другая, ринальная борозда (F. rhinica) у всех млекопитающих лежит между нео- и палеокортексом; и у эмбрионов человека она закладывается на этой же границе. Эта граница и филогенетически и онтогенетически смещается с латеральной поверхности полушария на нижнюю: соответственно все усиливающемуся значению неокортикальной части коры, граница между нео- и палеокортексом (которая у низших млекопитающих и у рептилий, где она филогенетически возникает впервые, расположена латерально) постепенно сдвигается с латеральной поверхности на нижнюю. Процесс сдвигания границы отчетлив настолько, что у человека граница эта располагается уже в медиальной части нижней поверхности мозга; тут же располагается у человека и ринальная борозда. Можно трактовать рассматриваемое явление как рекапитуляцию (Левин, 1936): процесс сдвигания пограничной

линии между палео- и неокортексом на основании мозга наблюдается и в онтогенезе. Этот процесс смещения границы между нео- и палеокортексом не сопровождается образованием ринальной борозды; последняя образуется только после того, как граница между нео- и палеокортексом займет свое окончательное положение. Ринальная борозда онтогенетически никакого перемещения не претерпевает и с самого начала закладывается на дефинитивном месте; эта борозда вообще отсутствует в течение того времени, когда происходит вышеуказанное сдвигание

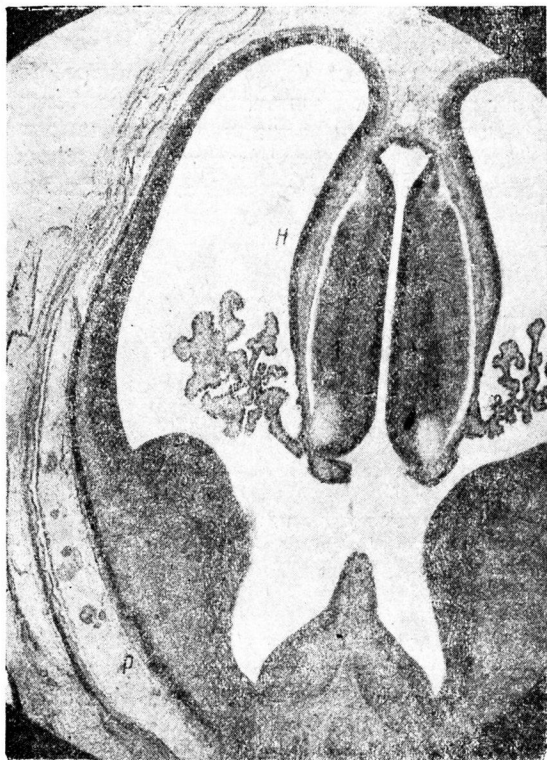


Рис. 2. Расположение границы между неокортексом и палеокортексом на латеральной поверхности полушарий человеческого эмбриона длиной 35 мм. *N* — неокортекс, *P* — палеокортекс, *H* — архикортекс.

от момента рождения. У хищников это происходит значительно раньше, а у человека к 6—7 месяцам внутриутробного существования можно видеть уже почти все основные дефинитивные цитоархитектонические поля. Мозг человека приблизительно к 6 месяцам внутриутробной жизни имеет уже мозолистое тело, являющееся очень важным групповым признаком, отличающим плацентарных млекопитающих. Следует учесть, что самое развитие числа полей, четкость их границ, ясность слоев, дифференцировка клеточных элементов заходят у человека гораздо дальше, чем у остальных, и в особенности у низших млекопитающих. Гольдин представил материалы, характеризующие постэмбриональное развитие коры мозга человека следующими основными моментами: нейрофибриллизацией нервных клеток, развитием радиарных пучков волокон, развитием горизонтальных и косых волокон, что сопровождается параллельным развитием функций коры мозга человека. Таким образом, в филогенетическом ряду животных мы встречаемся с прогрессивной

пограничной линии (рис. 2).

Таким образом, ясная рекапитуляция обнаруживается только при детальном микроскопическом изучении корковой структуры и выражается она в сдвигании границы между палео- и неокортексом. Время появления ринальной борозды на мозге неодинаково у разных млекопитающих и сдвигается у высших довольно далеко вглубь эмбрионального (внутриутробного) периода.

В отношении мозговой коры можно принять, что ее развитие состоит из 3 главных фаз: 1) выделения основных отделов, на которые разделяется мозговая кора (палео-архи-неокортекс); 2) образование шестислойной коры; 3) дифференцировка основных цитоархитектонических полей, свойственных коре взрослого животного.

Корковая цитоархитектоническая дифференциация у белой крысы в главной своей массе происходит только во внеутробном периоде жизни животного, достаточно уда-

дифференцировкой архитектурных полей и с новоприобретениями коры мозга (особенно человеческого); там, где в человеческом изокортексе мы находим несколько хорошо дифференцированных и отграниченных архитектурных полей типичной структуры, мы часто встречаем у животных одно поле нечеткой смешанной структуры. В процессе онтогенетического развития коры мы во многих случаях встречаемся с аналогичными процессами: из обширных зон, переходящих друг в друга без всяких границ, дифференцируются отдельные архитектурные поля.

Сравнительно-анатомическое и онтогенетическое изучение коры мозга обнаруживает и ряд других фактов рекапитуляции. У лягушки можно различать только две области коры: дорзолатеральную или палеокортекс (первичная обонятельная кора) и дорзомедиальную или архикортекс (вторичная обонятельная кора). Клетки палеокортекса обнаруживают весьма примитивное распределение, локализуясь, главным образом, близко к эпендиме желудочков. У рептилий можно в средних частях гемисфер выделить три корковых области, сливающихся фронтально и каудально: латеральную (палеокортекс), дорзальную (слой аммоновых пирамид архикортекса) и медиодорзальную (зернистый слой архикортекса или зубчатая фасция). Закладка неокортекса находится в еще недифференцированном состоянии. В дальнейшем у млекопитающих дифференцируется неокортекс, располагаясь между палео- и архикортексом; мощно развиваясь дорзально и медиально неокортекс отодвигает палеокортекс вентрально, обуславливая появление пограничной ринальной борозды. С другой стороны, медиовентрально отодвигается и архикортекс, при этом образуется полукруговое свертывание столь характерное для слоя аммоновых пирамид, и возникает гиппокампова борозда, являющаяся не пограничной, а осевой. Если для начальной дифференцировки коры, как она наблюдается в архикортексе рептилий, палео- и архикортексе млекопитающих, характерно наличие двух клеточных слоев — пирамидного (эфферентного) и более поверхностного зернистого (афферентного), то в неокортексе вдобавок к этим двум клеточным слоям появляется и третий, более поверхностный клеточный слой, супрагранулярные клетки, развивающиеся из зернистого слоя. Ряд сходных соотношений мы встречаем и в онтогенезе. Начальное онтогенетическое развитие неокортекса напоминает нам структуру палео- и архикортекса лягушки: клетки локализованы в матриксе желудочков подобно клеткам палеокортекса лягушки; подобное расположение мы встречаем у кролика 1 см длины (рис. 3), у человеческого эмбриона конца 3-го фетального месяца (Kuhlenbeck, 1927). Несколько позднее часть этих клеток перемещается в направлении краевого слоя, как это характерно для архикортекса амфибий и что отмечается у человеческого эмбриона около 4—5 месяцев. Позже начинают развиваться клеточные слои неокортекса, так что у *Dasypus* к моменту рождения, а у человека уже в пренатальном периоде кора состоит из 6 слоев (Brodmann, 1925). Супрагранулярные пирамидные клетки неокортекса представляют собой новообразование типичное для неокортекса млекопитающих. Специфический неокортикальный характер супрагранулярных слоев вытекает и из того факта, что в палео- и архикортексе они не наблюдаются. Более юный характер супрагранулярных слоев неокортекса подтверждается также и тем, что эти слои связаны с волокнами мозолистого тела. Таким образом, они имеют очевидно ассоциативные функции. Супрагранулярные слои возникают позднее не только в филогенезе, но они и онтогенетически созревают последними (Brodmann). В этом факте можно усмотреть явления рекапитуляции.

Факты очевидной рекапитуляции обнаруживаются при изучении аммоновой формации. Таков, например, факт перемещения основного отдела архикортекса из дорзального положения в вентральное. Филогенетически

этот процесс может быть прослежен, начиная от рептилий, у которых архикортекс лежит дорзомедиально и дорзально, к низшим млекопитающим, у которых постепенно появляется вентральный отдел, и до высших млекопитающих, приматов и человека, у которого весь основной отдел аммоновой формации лежит вентрально.

И в филогенезе и в онтогенезе мы наблюдаем редукцию дорзального отдела аммоновой формации; этот отдел, который у всех животных

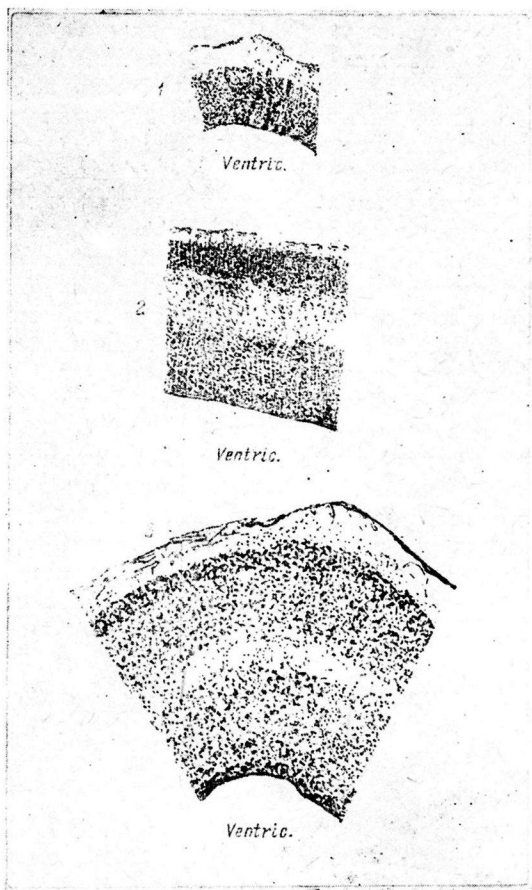


Рис. 3. Онтогенетическое развитие неокортекса у кролика по Kappers. Эмбрионы кролика длиной в 1 см (1), 2,5 см, (2) и 16 см (3). Видно постепенное перемещение клеточных элементов из матрикса желудочков (ventriculus) по направлению к краевому слою.

аммоновой формации (рис. 4), которое в дальнейшем заменяется спиралевидным (рис. 5). Таким образом, ряд фактов, обнаруживаемых в онтогенезе аммонова рога человека, довольно точно рекапитулирует филогенетический процесс.

Вопрос о происхождении подкорковых узлов в ряде пунктов является спорным. Данные филогенеза указывают на то, что бледный шар появляется на более ранних ступенях филогенетической лестницы [по Kappers (1921), у рыб], чем хвостатое ядро и скорлупа (по Kappers, у рептилий). Striatum (хвостатое ядро плюс скорлупа), по мнению Spatz,

закладывается первым, у всех плацентарных превращается в надмозолистый редуцированный отдел. Оральные участки дорзального отдела на всех стадиях хуже развиты, чем каудальные, и это не связано с воздействием мозолистого тела. Редукция надмозолистого отдела аммоновой формации состоит в постепенном исчезновении зубчатой фасции, в резком истончении слоев собственно аммоновой формации, в недостаточной и запоздалой дифференциации клеток. Эта „вторичная атрофия“ связана с появлением мозолистого тела и наслаивается на предсуществовавшее недоразвитие оральных участков дорзального отдела, которое не связано с возникновением мозолистого тела (Левин). Сохранение редуцированной надмозолистой части аммоновой формации указывает на связь с прекоммиссуральным отделом и воспроизводит процесс редукции надмозолистой части, начинающийся у плацентарных млекопитающих.

Линейное расположение клеток аммонова рога, которое отмечается у рептилий на дальнейших этапах филогенеза, меняется на спиралевидное в связи со свертыванием аммонова рога; в онтогенезе человека мы также имеем на ранних стадиях линейное расположение клеток

развивается из того же матрикса, что и кора, но в противоположность коре сохраняет связь с эпендимой, т. е. остается лежать в глубине гемисферы. Бледный шар вдвигается из промежуточного мозга в конечный так же, как принадлежащее среднему мозгу черное вещество и красное ядро. Вопрос о происхождении бледного шара в онтогенезе также является чрезвычайно спорным. Одни авторы придерживаются мнения, что он развивается из ганглиозного бугра вместе с хвостатым ядром и скорлупой, т. е. из конечного мозга, другие же считают местом его развития стенку промежуточного мозга. В некоторых отношениях мы и здесь, в онтогенезе, встречаемся с рекапитуляцией филогенетической истории

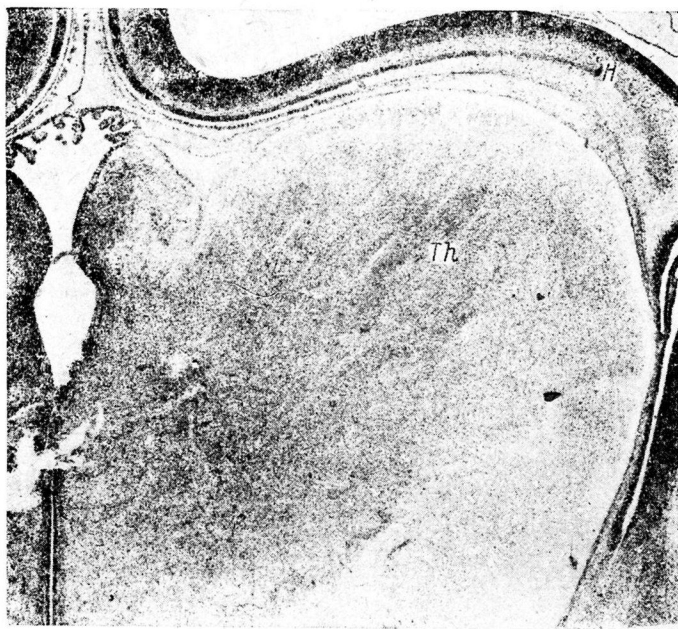


Рис. 4. Линейное расположение клеток в дорзальной пластинке аммоновой формации у человеческого эмбриона 75 мм. *H* — клетки аммоновой формации, *Th* — thalamus opticus.

вида. В нашей лаборатории Либерзон (1937) детально изучил онтогенез подкорковых узлов у человека. По его данным, хвостатое ядро и скорлупа на самых ранних онтогенетических стадиях представляют сплошную клеточную массу, разделяющуюся позже посредством волокон внутренней сумки. Совершенно отчетливо зачатки хвостатого ядра и скорлупы обнаруживаются одновременно у зародыша 3—3.5 см длины. Развиваясь из ганглиозного бугра, хвостатое ядро и скорлупа являются в течение зародышевой жизни как бы промежуточными станциями, через которые нейробласты из ганглиозного бугра движутся к другим образованиям. Вентральные части головки хвостатого ядра и орального отдела скорлупы сливаются в одну массу, которая у зародыша в 7—8 см длины загибается на прозрачную перегородку, образуя ядро, обозначаемое как *nucl. accumbens septi*. Одни авторы (Spiegel, 1919; Kodama, 1926) считают его частью хвостатого ядра, другие — вторичным выпячиванием медиальной стенки гемисферы. Большинство не находит его у взрослого человека. На онтогенетических сериях человеческого эмбриона величина этого образования, представляющего собой продолжение на медиальную стенку полушария вентрального клеточного мостика, соединяющего

головку хвостатого ядра и скорлупы, достигает максимума своего развития в первую половину зародышевой жизни, а затем начинает уменьшаться и уже у 7-месячного зародыша часть, заходящая на медиальную стенку, становится очень мала и достигает совсем ничтожных размеров к моменту рождения.

Бледный шар, по данным Либерсона, состоит из двух морфологически самостоятельных образований, отличающихся друг от друга местом своего происхождения, темпами развития и цитоархитектоническим строением. Эти обе части развиваются из разных отделов переднего мозгового пузыря. Наружный членок развивается из ганглиозного бугра, из одной с хвостатым ядром и скорлупой материнской субстанции, т. е. из telencephalon, конечного мозга.



Рис. 5. Спиралевидное свертывание клеток аммоновой формации у человеческого эмбриона в 260 мм длины.

Внутренний членок онтогенетически развивается из промежуточного мозга (diencephalon), медиально он непосредственно переходит в клеточные массы hypothalami и составляющие его клеточные тяжи тянутся из серого вещества, окружающего ventральную часть третьего желудочка (рис. 6). Ясные зачатки как наружного, так и внутреннего членка отмечаются у человеческих эмбрионов 3—3.5 см длины.

Внутренний членок созревает значительно раньше наружного; наружный членок в своем развитии отстает от внутреннего, но, в свою очередь, опережает развитие скорлупы. В ходе онтогенеза внутренний членок передвигается в оролатеральном направлении из области hypothalami, приближаясь к на-

ружному членку. У зародышей от 3 до 7.5 см длины бледный шар обнаруживает значительный сдвиг в своем развитии. Этот сдвиг заключается в том, что на срединных своих уровнях бледное ядро выступает уже как единое образование. Однако на оральных и каудальных уровнях даже у зародыша в 10.5 см длины оба членка отделены друг от друга. В дальнейшем своем развитии наружный членок отделяется от скорлупы белой прослойкой, а внутренний членок, передвигаясь оролатерально, постепенно теряет непосредственную связь с клеточными массами hypothalami.

Thalamus, как и кора, достигает своей высшей дифференциации у человека. При сравнении его структуры у обезьян (церкопитек) с полученными нами данными о структуре его у полуобезьян (лемур) обнаруживается, что подушка зрительного бугра, латеральное ядро в узком смысле (или верхний этаж латерального ядра, преимущественно его оральной части), медиальная часть, а именно классическое главное ядро, но главным образом centrum medianum Luysi, у обезьян лучше развиты. Все эти области стоят в тесной связи с передним мозгом. Напротив, ventральное ядро (или нижний этаж латерального ядра), главным образом в его

оральном и среднем отделах, а также передне-дорзальная часть thalami, специально переднее главное ядро, некоторые участки медиального ядра (паратениальное ядро и др.) не прогрессируют у обезьян или отстают в развитии; эти области являются местом окончания мозжечковых и стриарных путей или же связаны с обонятельными системами в широком смысле. Относительную стабильность обнаруживают также и коленчатые тела при сравнении их структуры у обезьян и полуобезьян. Курепина (1938) подвергла анализу структурные сдвиги, претерпеваемые зрительным бугром в течение его эволюции от Anamnia до человека; специально был изучен филогенез зрительных бугров у приматов (работа была начата еще в нашей лаборатории). Она различает четыре основных структурных этапа: thalamus Anamnia, thalamus Sauropsida, thalamus низших млекопитающих, thalamus высших млекопитающих (лемур, узконосые приматы). Эти структурные этапы различных стадий эволюции позвоночных весьма различны и появляются скачкообразно. На первом структурном этапе, у Anamnia, весь thalamus представлен лишь незначительным клеточным скоплением вокруг 3-го желудочка. На втором этапе отмечаются три клеточные формации: nucl. reuniens, nucl. rotundus, переднее ядро. На третьем этапе thalamus еще более развит. На четвертом этапе thalamus наиболее высоко организован и обнаруживает наибольшую дифференцировку своих формаций и прогрессивный рост.

Зурабашвили (1934) и Курепина (1940) детально изучили онтогенез thalami человека. В основном, в продолжение первых пяти месяцев пренатальной жизни, thalamus человека достигает стадии дефинитивной архитектурной дифференциации и проходит сложный путь, в течение которого сменяется ряд стадий. В морфогенезе thalami человека мы встречаемся с четким и последовательным повторением структур филогенетических этапов, пройденных зрительным бугром позвоночных. Так, по Курепиной, первому филогенетическому этапу (Anamnia) соответствует развитие первичной недифференцированной закладки thalami человека в течение раннего периода онтогенеза. Второму филогенетическому этапу (Sauropsida) в онтогенезе человека приблизительно соответствуют первые стадии среднего периода, на которых появляются первые признаки морфогенетической дифференцировки (первая обособляющаяся формация — парафасцикулярное ядро — связана, повидимому, с филогенетически древней висцеральной чувствительностью). Третьему филогенетическому этапу (низшие млекопитающие) соответствует второй этап среднего периода морфогенеза thalami человека; при этом имеется отчетливая выявленность парафасцикулярного ядра (центр висцеральной чувствительности?), дифференцированная вентральная формация латерального ядра В (центр общей чувствительности), переднее ядро (центр обонятельных ощущений), слабое развитие медиального ядра при отсутствии дифференцировки дорзолатерального сектора и большей части подушки. Структура thalami этого онтогенетического периода (эмбрион

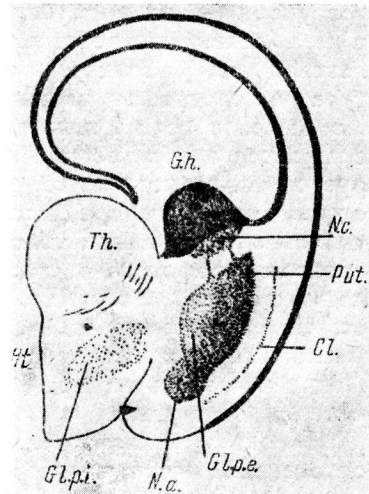


Рис. 6. Различное происхождение наружного (Gl. p. e.) и внутреннего (Gl. p. i.) членков бледного шара. Человеческий эмбрион 3—7.5 см длины. Ht. — hypothalamus, Th. — thalamus, Cl. — claystrum, Put. — putamen, N. c. — nucl. caudatus, G. h. — ганглиозный бугор.

человека 13—15 недель пренатальной жизни) чрезвычайно сходна со структурой thalami низших млекопитающих. Четвертому филогенетическому этапу (высшие млекопитающие) соответствует поздний период морфогенеза thalami человека; на этом этапе мы имеем дефинитивную дифференцировку латеральной формации латерального ядра В и мощную дифференцировку подушки зрительного бугра; через эти отделы обеспечивается передача зрительным бугром афферентных импульсов ассоциативным областям коры.

Аналогичные явления рекапитуляции можно наблюдать еще на целом ряде образований эмбрионов мозга человека как обнаруживающих прогрессивное развитие, так и утрачиваемых или же редуцирующихся во взрослом состоянии. В эмбриональном развитии мозга человека мы встречаем в ряде других случаев воспроизведение структур, формы и положения соответственно отдельным, более ранним стадиям филогенеза. Так, например, в онтогенезе человека рекапитулируется структура и топография наружного коленчатого тела (Пригонников, 1947). Из массивного клеточного скопления наружное коленчатое тело превращается в образование ламеллярной структуры (рис. 7). Рекапитулируется также положение наружного коленчатого тела, его постепенный сдвиг: в течение среднего периода морфогенеза thalami характерным является латеральное положение наружного коленчатого тела, в позднем периоде морфогенеза наружное коленчатое тело смещается в свое дефинитивное вентральное положение; в филогенезе этому соответствует латеральное положение наружного коленчатого тела у низших млекопитающих и вентральное его положение у приматов и человека. При сопоставлении серий срезов мозга кролика, кошки, лемура, церкопитека, orang-утанга, человека можно наблюдать этот постепенный сдвиг наружного коленчатого тела вентрально. Наконец, на ранних стадиях онтогенеза мозга человека мы наблюдаем наличие вентрального ядра наружного коленчатого тела, как это характерно для низших млекопитающих. На более поздних стадиях онтогенеза мозга человека, а также у приматов и человека во взрослом состоянии, ввиду происшедших значительных топографических сдвигов, вентральное ядро, как таковое, отсутствует.

Межножечный узел является одним из старейших образований головного мозга и связан с обонятельной сферой. Он хорошо выражен уже у рыб. В процессе филогенеза он претерпевает большие изменения. У взрослого человека он еще заметен и не образует выпячивания. На более ранних стадиях филогенеза он мощно развит. В онтогенетическом развитии мозга человека межножечный узел также претерпевает аналогичные изменения. По данным Зеликина, первичная его закладка намечается у эмбрионов человека 3 см длины. Максимальной своей величины он достигает у эмбрионов 35 см; в этом же периоде отмечается далеко идущая клеточная дифференциация этого узла на 5 ядер. Затем с дальнейшим ростом эмбриона он останавливается в своем развитии, происходит слияние его ядер, редуцируются крупные и средние клетки, цитоархитектоника и клеточная структура, таким образом, значительно упрощаются; в постнатальном периоде этот узел уже является рудиментарным образованием.

Мы имеем и другие примеры рекапитуляции образований, наблюдающихся только в пренатальном периоде, подвергающихся редукции и отсутствующих в мозгу взрослого человека. Так, в мозгу человека удается на определенных этапах онтогенеза установить наличие парарубрального ядра и ядра задней спайки, которые отсутствуют в мозгу взрослого человека (Хидроглуян, 1947); на более низкой ступени филогенеза, у кролика и кошки, эти ядра имеются во взрослом состоянии. Появление

этих ядер в мозгу эмбриона человека мы можем, таким образом, также рассматривать как рекапитуляцию.

Онтогенетическое развитие ядер глазодвигательного нерва у человека было изучено в нашей лаборатории Журид (1937). Если попытаться сопоставить онтогенез ядер глазодвигательного нерва с ходом филогенетического развития их так, как он представляется на основе сравнительно-анатомических данных, то можно отметить следующее. При своем появлении в онтогенезе человека, ядра III нерва, состоящие из одной парной группы, соответствуют их развитию у хрящевых рыб; затем наступает разделение этих ядер на 2 группы и впервые появляется ядро Edinger-Westphal. Эта стадия соответствует картине, наблюдаемой у некоторых рептилий (хамелеон, варан), но, конечно, мелкоклеточные группы, которые впервые наблюдаются у этих животных и которые

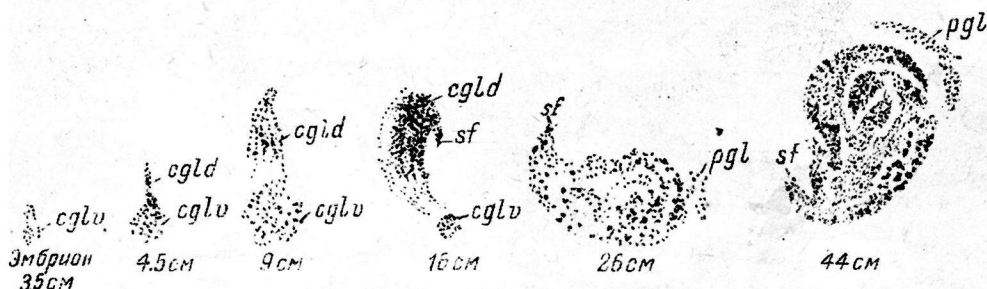


Рис. 7. Схема онтогенетического развития наружного колеччатого тела у человеческих эмбрионов разных возрастов: превращение вентрального ядра (*cglv*) наружного колеччатого тела в предколеччатое ядро (*pgl*), приобретение ламеллярной структуры *cglid* — дорзальное ядро наружного колеччатого тела; *Sf* — субфорникальный орган.

Kappers (1921) считает гомологами эдinger-вестфалевских ядер, резко отличаются от вегетативных ядер III нерва человеческого эмбриона. Ядра Edinger-Westphal у последнего, даже при своем первом появлении, представляют значительно более мощные образования и занимают несколько иное положение. Интересно отметить, что у ряда животных (сумчатых, грызунов, неполнозубных, хищников) ядро Edinger-Westphal представлено одной непарной группой; нечто подобное мы наблюдаем и в ранних стадиях онтогенетического развития. Вегетативное ядро глазодвигательного нерва и в процессе филогенеза и при онтогенетическом развитии возникает позже моторного бокового ядра. Таким образом, мы можем с известным основанием сказать, что имеем в онтогенезе рекапитуляцию филогенетических соотношений.

На ранних стадиях онтогенеза мозга человека зубчатое ядро мозжечка и главная олива продолговатого мозга не обнаруживают завитков, а представляются массивными компактными образованиями (рис. 8). На более поздних стадиях онтогенеза эти серые массы вытягиваются, образуют завитки, складки и достигают, наконец, своей характерной для взрослого состояния подковообразной, складчатой полостной структуры. Развитие этих образований в филогенезе обнаруживает тот же принцип. Так, у кролика только намечается начало образования складок зубчатого ядра. Выраженная складчатость этого ядра наблюдается у китообразных, хищных и приматов; у человекоподоб-

ных обезьян и у человека образование складок при этом более выражено и последние тоньше, чем у низших обезьян.

Как рекапитуляции следует рассматривать появление в мозгу эмбриона человека парафиза, имеющегося у низших позвоночных во взрослом состоянии. Нам вместе с Крыловым (1935) удалось констатировать наличие этого органа у человеческого эмбриона от 7 до 16 см длины, в глубине медиальных щелей вне желудочковой системы, фронтальное отверстие (рис. 9). Парафиз является в мозгу человека провизорным органом; появление мозолистого тела обуславливает перерыв коммуникации между парафизом и желудочковой системой. В дальнейшем орган подвергается полной редукции и исчезает.

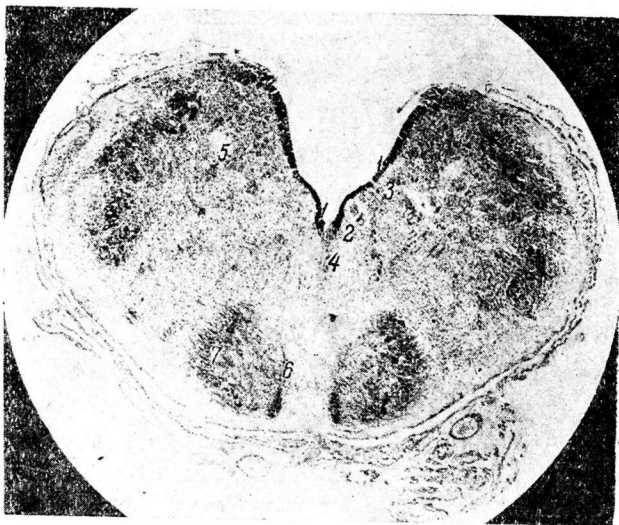


Рис. 8. Компактный массивный характер главной оливы у человеческого эмбриона 50 мм, отсутствие складчатости. 1—матрикс, 2—ядро подязычного нерва, 3—заднее ядро блуждающего нерва, 4—задний продольный пучок, 5—одиночный пучок, 6—внутренняя добавочная олива, 7—главная олива.

Наблюдаются и явления рекапитуляции образований, редуцирующихся уже в постнатальном периоде. К таковым относится, например, описанный нами в 1926, 1927 и 1928 гг. подсводовый орган третьего желудочка. Сравнивая его структуру у рептилий, низших млекопитающих, высших млекопитающих и человека, мы могли констатировать, что у человека во взрослом состоянии он редуцирован. Изучение онтогенетического развития этого образования у человека также обнаруживает лучшее его развитие в эмбриональном периоде и остановку или задержку его развития в дальнейшем.

Приведенные выше многочисленные факты указывают на то, что явления рекапитуляции в онтогенезе мозга человека можно классифицировать на рекапитуляции процесса гистогенеза и рекапитуляции органогенеза; на рекапитуляции прогрессивных стабильных и регрессивных образований; по хронологическим стадиям—на рекапитуляции более древних образований и рекапитуляции более юных образований. Так, мы имеем рекапитуляции в онтогенезе мозга человека образований, наблюдающихся уже у рыб (межнечечный узел и др.) или амфибий, рептилий (парафиз, подсводовый орган); наблюдаются рекапитуляции

образований, возникающих у низших млекопитающих (некоторые образования мозжечка, подкорковых узлов и коры мозга), а также у высших млекопитающих (мозолистое тело, архитектурные поля и т. д.).

Весь онтогенетический процесс может быть рассматриваем как длинный ряд рекапитуляций, в частности можно, до некоторой степени, представлять себе онтогенез как ряд форм, соответствующих взрослым ниже организованным видам. При этом рекапитуляции филогенетической истории вида, являясь естественным следствием эволюции, представляют в онтогенезе основной и первичный феномен. Суть дела



Рис. 9. Парафиз у человеческого эмбриона 85 мм.

заключается в смене более древних признаков более новыми, в повторении в течение онтогенеза филогенетических этапов в их исторической последовательности. Дело в ряде случаев заключается не только в том, что у высших форм признаки сохраняются, а в том, что они сохраняются в онтогенезе, лишь временно сменяясь на более поздних стадиях другими образованиями. На долю исторического исследования онтогенеза падает установление возраста всех рекапитуляций, что позволило бы отличить старые рекапитуляции от новых, выяснить последовательность генетически связанных изменяющихся стадий онтогенеза. Часто новые признаки возникают впервые на поздних стадиях развития и передаются потомкам на тех же, т. е. поздних стадиях. Наследственным оказывается не только признак, но и время его появления в онтогенезе.

Однако признаки, которые в начале дивергирующей эволюции составляли позднюю стадию, образуют в последующем более раннюю стадию. Филетически старые признаки постепенно оттесняются в онто-

генезе более молодыми на все более ранние стадии. Одной из закономерностей проявления рекапитуляций, находящейся в согласии с дарвиновской теорией дивергенции, является „сдвиг“ с поздних стадий вглубь онтогенеза. Мы имеем смещение вглубь онтогенеза всей совокупности признаков в последовательности их филогенетического возникновения, „сдвиг“ вглубь онтогенеза на более молодые стадии. Современный вид, онтогенез которого мы изучаем, может быть результатом гораздо более длительной эволюции, чем мы предполагаем; можно наблюдать в онтогенезе наклонность к пропуску отдельных стадий истории развития предков, к „конденсации“ истории предков, к выпадению отдельных звеньев и прокладыванию прямого пути к конечному результату. Существуют факторы, способные нарушить последовательность развития в онтогенезе: это ценогенезы (эмбриональные приспособления), гетерохронии, гетеротопии. Кроме того, одни из признаков в филогенезе находятся в состоянии прогрессивного развития, другие, напротив, деградируют; эти признаки развиваются по-разному и в онтогенезе.

В результате всего этого одна онтогенетическая закономерность наслаивается на другую, факты рекапитуляции усложняются, изменяются до неузнаваемости; и практически мы не всегда умеем распознавать рекапитуляции там, где они имеются.

Совершенно ясно, что при изменениях поздних стадий развития мы имеем в онтогенезе потомков наиболее полное повторение филогенетической истории вида (с поправкой на ценогенезы), т. е. имеем полную рекапитуляцию. Иначе, повидимому, должно обстоять дело с изменениями других типов: девиациями на средних стадиях и архаллаксистами — на начальных. В случаях, если изменение признаков возникает до конечной стадии предков, рекапитуляция возникает только до этой стадии. Сходство до момента расхождения идет довольно далеко; однако эта рекапитуляция не есть повторение взрослой формы, а представляет собой лишь рекапитуляцию эмбриональных стадий предков. Мы имеем при этом „эмбрио-рекапитуляцию“, в отличие от „адюльт-рекапитуляций“, которые получаются при надставке стадий. Первые стадии онтогенеза (до расхождения) у девирующего потомка представляют собою эмбрио-рекапитуляцию ближайшего предка, но одновременно являются адюльт-рекапитуляцией более отдаленных предков. Эволюционные изменения онтогенеза должны удерживаться в эволюции тем чаще, чем ограниченнее вызываемые ими преобразования, т. е. чем более поздних стадий они касаются. Изменения ранних стадий редки не только потому, что они вредны, летальны и не сохраняются в эволюции, а потому, что они реже могут возникнуть. Однако для более крупных перестроек необходимы изменения более ранних стадий. Некоторые стадии, особенно начальные, могут пробегаться быстро; морфологическое содержание их менее полно представлено, вследствие свойственной онтогенезу тенденции к сокращенному, прямому прохождению пути. „Историческое свидетельство“, сохранившееся в онтогенезе, понемногу стирается, ряд звеньев в онтогенезе выпадает.

Однако недостаточно указать на явления рекапитуляции и на то, что потомки в своем онтогенезе воспроизводят формы своих взрослых предков. Необходимо показать еще, посредством какого механизма онтогенетических изменений это происходит, необходимо представить себе причины рекапитуляций.

Почему и как возникают рекапитуляции? Рекапитуляции сохраняются повидимому, в силу своей полезности. Тот или иной зачаток может быть необходим как индуктор, детерминирующий другие части зародыша. Рекапитуляции могут иметь значение эмбриональных приспособлений. Если имеются основания считать данный признак рекапитуляцией, то

не следует думать, что этот признак присутствует в онтогенезе лишь как „историческое свидетельство“ о прошлом; рекапитуляции в то же время нужны и для того онтогенеза, в котором они наблюдаются. Несомненно, что в явлениях рекапитуляций различного рода корреляции в зачатках между обуславливающими развитие факторами (как то механическая корреляция, различные виды физико-химического воздействия) имеют существенное значение. При изучении рекапитуляций мы имели возможность убедиться в их роли для сохранения или отсутствия признаков предков. Так, например, парафиз отмечается лишь на тех стадиях, на которых отсутствует еще мозолистое тело; появление мозолистого тела ведет к исчезновению парафиза. Наличие подсводного органа отмечается лишь на стадиях после сращения свода; до момента сращения свода подсводный орган отсутствует. Редукция дорзального отдела аммоновой формации связана с развитием мозолистого тела. Все это, однако, составляет пока только отдельные наблюдения. Посредством какого морфологического механизма целые ряды филогенетических этапов могут находить свое отражение в онтогенезе, остается в основном неясным. Этот трудный вопрос недостаточно разработан и в настоящее время и во многом остается на том же уровне, до которого его подняли F. Müller и Haesckel. Установление тех или иных влияний, обуславливающих в отдельных случаях сохранение палингенетических черт строения, позволит правильно классифицировать эти рекапитуляции. Несомненно, что проблема рекапитуляций есть проблема выяснения закономерностей и факторов наследственности, обуславливающих сохранение в онтогении потомков черт строения их предков. В настоящее время генетика, несмотря на ее успехи, не дает возможности перенести свои построения в несравненно более сложную область, в которой работает эволюционист-морфолог. Изучение закономерности передачи по наследству отдельных признаков, с которыми работает генетика, является лишь первым шагом к пониманию сложных отношений, представляемых органами и системами органов (нервную систему нельзя разложить до конца на отдельные генетические признаки). Изучение закономерностей наследственной передачи таких сложных сочетаний, которые обуславливают тот или иной тип строения мозга, — несравненно более сложная задача. Закономерности эти связаны, главным образом, с коррелятивными отношениями в онтогенезе, с учением о типе.

Теория рекапитуляции должна явиться одной из основ теории эволюционного процесса; основываясь на закономерностях сохранения палингенетических черт развития, она должна служить предпосылкой теории эволюции. Она необходима для филогенетических построений. Объединяя подавляющее количество однородных явлений рекапитуляции, подводя базу под эти явления, изучая их закономерности, она должна делать понятным факт сохранения признаков предков в онтогении потомков. На пути разработки теории рекапитуляций углубляется ряд центральных проблем теоретической морфологии, как то: проблема корреляции, гомологии, учение о типах, закономерности и явления наследственности.

ЛИТЕРАТУРА

- Гилинский Е. Я. Диссертация. Инст. мозга им. Бехтерева, 1937.
Гольдин Л. С., Тр. Инст. мозга им. Бехтерева, 76, 1947. (В печати).
Журид И. С., Невропатолог. и психиатр., 6, 1937.
Зеликин И. Ю., Тр. Инст. мозга им. Бехтерева, 76, 1947. (В печати).
Зурабашвили А., Сов. невропатолог. и психиатр., 3, № 11—12, 1934.

- Курепина М. М., *Арх. биол. наук*, 49, № 1, 2, 3, 1938; *Тр. Инст. мозга*, № 5, 1940.
- Лебедин С. И., *За марксистско-ленинское естествозн.*, № 3—4, 95, 1932; *Белорусская Академия наук. По Психанеуралягічны інстытут*, Минск, 1936.
- Левин Г. Э., сб. „Вопросы морфологии коры мозга“. ВИЭМ, 1936; *Арх. анат., гистолог. и эмбриолог.*, 20, № 1, 100, 1939; *Тр. Инст. мозга им. Бехтерева*, 76, 1947. (В печати).
- Либерзон Г., *Невропатолог. и психиатр.*, 6, № 9, 1937а; *Арх. анат., гистолог. и эмбриолог.*, 77, № 2—3, 1937 б.
- Пинес Л. Я., *Тр. Инст. мозга им. Бехтерева*, 77, 1939; *Невропатолог. и психиатр.*, № 3, 1941.
- Пинес Л. Я. и Л. Крылов, *Невропатолог. и психиатр.*, 4, № 9—10, 1935.
- Пригонников И. Е. *Тр. Инст. мозга им. Бехтерева*, 76, 1947. (В печати).
- Северцов А. Н. *Этюды по теории эволюции*. ГИЗ, 1922; *Общие вопросы эволюции*, 3. Изд. АН СССР, 1945.
- Хидроглуян Ш. А., *Тр. Инст. мозга им. Бехтерева*, 76, 1947. (В печати).
- Brodmann K. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde*. Zweite Auflage, Leipzig, 1925.
- Kappers Ariens. *Die vergleichende Anatomie des Nervensystems der Wirbeltiere und des Menschen*, 7, 2, Haarlem, 1921.
- Kuhlenbeck H. *Vorlesungen über das Zentralnervensystem der Wirbeltiere*. Jena, 1927.
- Kodama, *Schweizer Arch. f. Neur. u. Psych.*, 78, № 2, 1926; 79, № 1, 1926.
- Pines L., *J. f. Physiol. u. Neurol.*, 34, № 3—4, 1926; 35, № 1—2, 1927.
- Pines L. u. R. Maiman, *Anatomischer Anzeiger*, 64, 1928.
- Pines L. a. Scheffel, *Anatomischer Anzeiger*, 67, 1929.
- Sedgwick. *Influence of Darwin on the Study of Animal Embryology*. Darwin and Modern Science. Cambridge, 191.
- Shellshear, *J. Anat.*, 67, Part II, 1927.
- Spiegel E., *Arbeiten aus dem Neurol. Inst. und Wiener Universität*. 22, 1919.

К ВОПРОСУ О БЕЛКАХ СЕРОГО И БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА

А. В. Палладин

(По исследованиям Т. А. Горюхиной и А. В. Палладина)

Институт биохимии Академии наук УССР

Поступило 2 VI 1947

Белки головного мозга изучены еще очень мало. Между тем белкам должна принадлежать важная роль в головном мозгу, ибо функционально более сложные и филогенетически наиболее молодые отделы центральной нервной системы содержат больше белковых веществ, чем отделы функционально менее сложные и филогенетически более старые. Известно, что функционально различные участки головного мозга отличаются друг от друга и по содержанию различных липоидов. Можно ожидать, что функционально различные отделы центральной нервной системы содержат не только различные количества белковых веществ, но характеризуются также и качественными отличиями своего белкового состава.

Однако эти вопросы остаются еще не изученными. Это и побудило нас заняться изучением белков головного мозга в направлении выяснения их химических и физических свойств, а также их распределения в различных участках головного мозга.

Первые исследования белков головного мозга были сделаны Ewald и Kühne (1877); они подвергали ткань мозга действию сперва желудочного, а затем панкреатического сока и экстрагировали непереваренный остаток последовательно органическими растворителями, слабой кислотой и щелочью, и выделили белок похожий по своей растворимости на белки роговой ткани. Этот белок они называли „нейрокератином“; в нем, к тому же, было такое же соотношение между содержанием тирозина и лейцина, как и в кератине роговой ткани.

Нейрокератин был затем изучен Kühne и Chittenden (1890); они выделили его из мозга человека и определили содержание в нем углерода, водорода, азота, серы, фосфора и золы. Они нашли, что в белом веществе головного мозга нейрокератина содержится 1.12%; в сером веществе и мозжечке — 0.31%.

В дальнейшем Argiris (1907) для получения нейрокератина обрабатывал мозг только панкреатическим соком и экстрагировал только слабой кислотой, а Nelson (1916), наоборот, применил повторное переваривание ткани мозга желудочным соком (пепсином) с последующим извлечением щелочью.

Block (1932) изучил аминокислотный состав нейрокератина, полученного по способу Kühne и Chittenden, и нашел, что аминокислоты гистидин, лизин и аргинин содержатся в нем в молекулярной пропорции 1:2:2, в то время как в настоящем кератине они содержатся в пропорции

1:4:12; из этого он сделал вывод, что нейрокератин нельзя отнести к кератинам. Вместе с тем он показал, что элементарный состав препаратов нейрокератина меняется в зависимости от способов его получения, т. е., что препараты нейрокератина не представляют собой препаратов нативного белка.

Speakmann и Townsend (1937) также считают нейрокератин искусственным продуктом, получаемым в результате действия на какой-то белок мозга пищеварительных ферментов и различных растворителей; белок с одинаковым аминокислотным составом может быть получен из водного экстракта мозговой ткани.

Halliburton (1904) выделил из солевых экстрактов мозговой ткани три белковых вещества: один нуклеопротеин и два других белка глобулинового характера. Нуклеиновая кислота, входящая в состав нуклеопротеина, была изучена Levene, нашедшим, что она не отличается от нуклеиновых кислот других тканей.

Block (1932), применив экстрагирование мозговой ткани 40%-м глицерином и дальнейшее осаждение ацетоном, выделил три белковых вещества: нуклеопротеин, нейрокератин и водорастворимый белок.

McGregor (1917) считает, что из мозговой ткани можно выделить по меньшей мере три фракции белковых веществ:

1) фракцию белков, содержащих фосфор и железо, растворимых в дистиллированной воде; эти белки очень нестойкие и на их долю приходится 5% сухого вещества мозга;

2) фракцию белков, растворимых в слабой щелочи, также содержащих фосфор и железо; на их долю приходится 10% сухого вещества мозга;

3) фракцию опорных белков, нерастворимых в нейтральных, кислых и щелочных растворителях; эта фракция составляет около 20% сухого вещества мозга.

McGregor считал, что в мозговой ткани человека, коровы, собаки, свиньи и кролика содержатся одинаковые белковые вещества, но что белки анатомически различных частей мозга могут в большей или меньшей степени друг от друга отличаться.

Как видно из всех этих данных, вопрос о белковом составе мозговой ткани нельзя считать в достаточной мере изученным. Это объясняется, вероятно, трудностью и сложностью химического исследования мозговой ткани и в особенности исследования ее белкового состава. Белки тканей представляют собой часто сложные белковые комплексы, в которых белки связаны с другими веществами; белки нервной ткани связаны преимущественно, с липоидами, образуя сложные липопротеиновые комплексы. Белки нервной ткани являются, кроме того, исключительно неустойчивыми коллоидами и, смотря по условиям осаждения, могут менять свои коллоидно-химические свойства.

Извлечение отдельных фракций белков из мозга

Приступая к изучению белковых веществ головного мозга, мы (я и Т. А. Горюхина) решили прежде всего, разбить извлекаемые из мозговой ткани белки на небольшое число фракций, применяя при этом те методы, которые в наименьшей мере подвергают белки денатурации; одновременно нужно было удалить липоиды.

Для удаления липоидов их можно извлечь ацетоном или эфиром, но обязательно при очень низкой температуре, значительно ниже 0°. Применявшиеся нами ацетоновые препараты мозговой ткани и были получены путем извлечения серого и белого вещества головного мозга ацетоном при температуре от -9° до -5° С.

Для избежания денатурации белков нужно работать при низкой температуре и при реакции, близкой к нейтральной, избегая крепких кислот и щелочей. Вследствие этого вся обработка мозговой ткани (измельчение, экстрагирование, центрифугирование, переосаждение) велась при температуре от -9° до -5° ; все растворы сохранялись в холодильном шкафу. В качестве антисептика применялся толуол.

В первой части исследований мы поставили перед собой задачу установить зависимость между реакцией (концентрацией водородных ионов), извлекающей белки жидкости и процентным содержанием извлекаемых белков.

Растворы, служившие для извлечения, применялись в такой последовательности: дистиллированная вода; 4,5%-й раствор хлористого калия на бикарбонатном буфере с pH 9.1; 4,5%-й раствор хлористого калия на ацетатном буфере с pH 5.0—4.5; 1%-й раствор углекислого натрия; 0.1 н. раствор едкого натрия.

Мы исследовали отдельно серое и белое вещество головного мозга коровы. Экстрагированию подвергали как свежую измельченную ткань, так и сухой ацетоновый препарат мозговой ткани (порошок). Свежая ткань бралась для экстракции в количествах 2 мг на 40 мл извлекающего раствора; ацетоновый порошок из серого и белого вещества брался в количествах от 300 до 400 мг для серого вещества и от 700 до 800 мг для белого вещества.

Экстрагирование полностью заканчивалось в течение 48 час. Экстрагирующий раствор сменялся каждые 3 часа. Извлечение каждым новым извлекающим раствором производилось до полного экстрагирования растворимых в нем белков, что проверялось реакцией на сульфосалициловую кислоту. Азот определялся по полумикрометоду Kjeldahl.

В табл. 1 приведены результаты, полученные при последовательном извлечении свежей ткани мозга (как серого, так и белого вещества) дистиллированной водой, 4,5%-м раствором хлористого калия на бикарбонатном буфере с pH 9.1, и 0.1 н. раствором едкого натрия.

Т а б л и ц а 1

Содержание белкового азота в различных фракциях свежей ткани мозга

Наименование фракции	Белковый азот в % к общему азоту	
	белое вещество	серое вещество
Извлекаемая водой (смесь альбуминов и глобулинов без остаточного азота)	19.6	31.0
Извлекаемая 4,5%-м KCl на бикарбонатном буфере, pH 9.1	23.6	28.3
Извлекаемая 0.1 н. NaOH	34.7	36.3
Нерастворимый остаток	22.0	5.0

В табл. 2 приведены такие же данные для ацетоновых препаратов из белого и серого вещества.

Водные фракции из ацетоновых препаратов содержат меньше (почти вдвое) белка, чем водные фракции из свежего вещества мозговой ткани.

Водная фракция содержит не только белки альбуминового характера; так как в мозговой ткани содержатся электролиты, то, вероятно, при

извлечении водой в водную фракцию переходят также некоторые количества глобулинов.

Фракция белков, извлекаемая 4.5%-м раствором хлористого калия на бикарбонатном буфере, содержит белки глобулинового характера. Количество белков, переходящее в эту фракцию, не меняется в зависимости от того, подвергается ли извлечению свежая мозговая ткань или ацетоновый препарат.

Что касается фракции белков, извлекаемых едким натрием, то здесь получаются большие величины при извлечении ацетоновых препаратов, чем при извлечении свежей ткани.

Т а б л и ц а 2

Содержание белкового азота в различных фракциях ацетонового препарата мозга

Наименование фракций	Белковый азот в % к общему азоту	
	белое вещество	серое вещество
Извлекаемая водой (смесь альбуминов и глобулинов без остаточного азота)	9.1	23.1
Извлекаемая 4.5%-м KCl на бикарбонатном буфере, рН 9.1	22.3	16.0
Извлекаемая 0.1 н. NaOH	44.0	49.0
Нерастворимый остаток	25.7	12.7

С целью выяснения вопроса о том, не будет ли меняться количество белка, извлекаемого 4.5%-м раствором хлористого калия, при изменении щелочности раствора, были поставлены опыты с раствором хлористого калия, имевшем рН около 8. Результаты этих опытов приведены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Распределение белкового азота в различных фракциях из мозговой ткани

Наименование фракций	Белковый азот в % к общему азоту	
	белое вещество	серое вещество
Извлекаемая водой	19.6	31.6
Извлекаемая 4.5%-м KCl	17.3	21.3
Извлекаемая 0.1 н. NaOH	44.8	48.3
Нерастворимый остаток	21.8	5.5

Из этой таблицы видно, что при рН равном 8, 4.5%-й раствор хлористого калия извлекает меньше белков, чем при рН равном 9.1.

С целью выяснения вопроса о том, как будут извлекать белки растворы хлористого калия (4.5%) при кислой реакции, были применены для извлечения 4.5%-е растворы хлористого калия на ацетатном буфере с рН 4—5. Результаты подобных опытов приведены в табл. 4.

Из этой таблицы видно, что кислые растворы 4.5%-го хлористого калия (на ацетатном буфере с рН 4—5) извлекают очень небольшие

количества белков (около 6%), если их применить после предварительного извлечения белков щелочным 4.5%-м раствором хлористого калия (на бикарбонатном буфере с pH 9.1).

При применении кислых растворов хлористого калия непосредственно после извлечения водой, они также извлекают немного белковых веществ, значительно меньше того их количества, которое может быть извлечено слабо щелочными растворами хлористого калия. Значит, щелочные

Т а б л и ц а 4

Распределение белкового азота в различных фракциях из свежей ткани мозга

Наименование фракции	Белковый азот в % к общему азоту	
	белое вещество	серое вещество
Извлекаемая водой	18.5, 23.0	34.0, 27.0
Извлекаемая 4.5%-м KCl, pH 9.1	— 25.0	— 25.0
Извлекаемая 4.5%-м KCl, pH 4—5	18.0, 6.4	12.5, 6.0
Извлекаемая 0.1 н. NaOH	48.5, 24.0	47.5, 37.0
Нерастворимый остаток	14.0, 20.0	3.0, 6.0

бикарбонатные растворы хлористого калия гораздо более предпочтительны как растворители белков, извлекаемых растворами нейтральной соли.

Как видно из таблиц, после извлечения белков водой, а затем забуференными слабо щелочными растворами нейтральных солей, остаются не извлеченными еще около 50% белков мозговой ткани. Часть этих белков извлекается слабым раствором едкого натрия. Для выяснения вопроса о том, не следует ли извлечение 0.1 н. раствором едкого натрия заменить извлечением более слабым щелочным раствором, были поставлены опыты с извлечением 0.1 м раствором углекислого натрия. Данные этих опытов приведены в табл. 5.

Т а б л и ц а 5

Распределение белкового азота в различных фракциях из свежей ткани мозга

Наименование фракций	Белковый азот в % к общему азоту	
	белое вещество	серое вещество
Извлекаемая водой	19.6	31.6
Извлекаемая 4.5%-м KCl, pH 9.1	23.6	28.3
Извлекаемая 0.1м Na ₂ CO ₃	36.0	25.7
Нерастворимый остаток	17.2	12.1

Опыты показали, что раствор углекислого натрия извлекает или столько же или несколько меньше белковых веществ, чем более щелочной раствор едкого натрия. Поэтому нет оснований давать предпочтение более слабому щелочному раствору углекислого натрия.

После экстракции всеми вышеуказанными растворителями остаются белки мозговой ткани, не извлекаемые даже при действии 0.1 н. едкого

натрия. Этот остаток, состоящий, повидимому, из белков оболочек нейрофибрилла составляет 20—22% белкового азота белого вещества и 5—7% белкового азота серого вещества головного мозга.

Из вышеизложенного видно, что с помощью примененных нами растворителей можно белковые вещества головного мозга разделить на несколько фракций, причем, при соблюдении одинаковых условий извлечения, в эти фракции переходит всегда одно и то же количество белковых веществ; из этого можно сделать вывод, что белковые вещества отдельных фракций различны, т. е. обладают различными физико-химическими свойствами, в силу чего их и возможно разделять с помощью последовательного извлечения мозговой ткани вышеуказанными растворителями.

Конечно, нельзя сделать вывода, что эти белковые фракции представляют собою отдельные индивидуальные белки; вероятно каждая фракция включает в себя не одно белковое вещество.

Содержание различных белковых фракций в белом и сером веществе головного мозга

Большой интерес представляет вопрос, содержатся ли различные белковые фракции в белом и сером веществе головного мозга в одинаковых количествах, или нет?

Как можно видеть из табл. 1—4, белое и серое вещество головного мозга имеют различный белковый состав. Это, прежде всего, видно по отношению к водной фракции: в то время как в белом веществе мозга белки, извлекаемые из свежего вещества мозга водой, составляют около 19% всех азотистых веществ, в сером веществе на долю белковых веществ, извлекаемых водой, приходится около 30% всех азотистых веществ. Таким образом, серое вещество оказывается более богатым белками, растворимыми в воде (т. е. альбуминами с небольшой, возможно, примесью глобулинов), по сравнению с белым веществом.

Такие же данные в отношении содержания водорастворимых белков в сером и белом веществе мозга мы получили и при обработке водой ацетоновых препаратов: здесь цифры, в общем, были ниже, но и здесь для серого вещества (23%) они значительно выше, чем для белого вещества (9%).

Белки, извлекаемые 4.5%-м раствором хлористого калия на бикарбонатном буфере с pH 9.1, содержатся в белом и сером веществе, приблизительно в одинаковых количествах: при обработке свежего вещества мозга для серого вещества мы имеем несколько большую цифру — около 28%, а для белого — около 24%; при обработке ацетоновых препаратов соответствующие цифры будут 16 и 22%.

Белки, извлекаемые 0.1 н. растворами едкого натрия, также содержатся в сером и белом веществе почти в одинаковых количествах, как это можно видеть из табл. 1 и 2: несколько больше их в сером веществе (36.3 и 49%), чем в белом веществе (34.7 и 44%).

Серое и белое вещество резко отличаются друг от друга по содержанию в них белковых веществ, не извлекаемых всеми вышеуказанными растворителями: эта белковая фракция в сером веществе составляет от 5 до 7% всего белкового азота, а в белом веществе — от 20 до 22% белкового азота, как это видно из табл. 1 и 3.

Таким образом, серое и белое вещество головного мозга отличаются друг от друга не только общим количеством содержащихся в них белков, но и качеством белковых веществ, т. е. соотношением отдельных белковых фракций: в сером веществе больше водорастворимых белков и меньше неизвлекаемого белкового остатка, чем в белом веществе.

Изоэлектрическая точка белков различных белковых фракций головного мозга

Одной из основных физико-химических постоянных, характеризующих белок, является его изоэлектрическая точка. Мы исследовали изоэлектрическую точку трех вышеописанных белковых фракций: фракции, извлекаемой водой; фракции белков, извлекаемых 4.5%-м раствором хлористого калия при pH 9.1 (в бикарбонатном буфере); белковой фракции, извлекаемой 0.1 н. раствором едкого натрия.

Для определения изоэлектрической точки мы пользовались методом, основанным на максимальном выпадении белка из раствора и на том факте, что максимум выпадения белка соответствует максимуму эффекта Tindall. Количественное определение эффекта Tindall производилось в нефелометре Kleinmann: определялась относительная яркость рассеянного света в исследуемом растворе белка во время титрования, по сравнению с яркостью света в стандартном растворе.

Отдельные белковые фракции готовились для титрования следующим образом. К исследуемой белковой фракции прибавляли 0.25 н. раствора уксусной кислоты до момента нейтрализации при выпадении белка в осадок; обычно максимальное осаждение наблюдалось в кислой зоне по метилрот. Осадок белка отцентрифугировали, промывали водой и затем растворяли или в растворе 0.01 н. HCl или в растворе 0.01 н. NaOH.

Приходилось пользоваться или соляной кислотой, или едким натрием, потому что исследовавшиеся нами белковые фракции отличались различной растворимостью: белки водной фракции из серого вещества хорошо растворялись как в растворе слабой кислоты, так и в растворе слабой щелочи, а аналогичные белки из белого вещества растворялись только в растворе слабой щелочи; белки, извлекаемые 4.5%-м раствором хлористого калия при pH 9.1, не растворялись в слабых кислотах, а растворялись только в слабых щелочах; белки щелочного извлечения оказались растворимыми и в слабых щелочах и в слабых кислотах.

Таким образом, белки всех фракций при титровании оказывались или в растворе слабой соляной кислоты, или в слабом растворе едкого натрия. Титрование этих растворов белка производилось соответственно или раствором 0.02 н. NaOH или 0.02 н. HCl. Концентрация белка при титровании была в пределах от 35 до 50 мг. Более значительные концентрации неудобны, так как в этом случае выпадающий в изоэлектрической точке белок имел бы вид крупных хлопьев, а не представлял бы собой равномерную взвесь агрегированных частиц, как было в наших опытах.

Опыты ставились следующим образом: в ряд стаканчиков наливали 4 мл раствора белка в 0.01 н. HCl или 0.01 н. NaOH; прибавляли затем 0.02 н. раствор щелочи или кислоты в нарастающих количествах и воду, чтобы довести объем жидкости во всех стаканчиках до одной и той же величины (табл. 6).

Для определения pH был применен колориметрический метод; критерием при определении изоэлектрической точки белковых растворов был также очень чувствительный оптический метод.

Результаты определения изоэлектрической точки белковых растворов приведены в виде рис. 1 и 2; на этих рисунках изображены кривые титрования различных белковых фракций из белого и серого вещества свежей ткани мозга.

Кривая титрования растворов белка из водной белковой фракции показывает, что изоэлектрическая точка, соответствующая максимальному выпадению белка, для белковых веществ водной фракции, выделенной

Таблица 6

Титрование белка, извлекаемого щелочью из белого вещества мозга
(белок¹ растворен в 0.01н. NaOH, титруется 0.02н. HCl)

Количество прибавленной 0.02 н. HCl (в мл)	0	0.7	0.9	1.4	1.8	1.9	1.95	2.00	2.05	2.10	2.15	2.20	2.25	2.30	2.35	2.40	2.6	3.0
pH раствора	9.30	9.70	9.70	9.5	8.85	6.8	6.8	6.4	6.35	6.10	6.0	5.65	5.40	5.2	5.0	4.75	4.6	4.35
Изменение интенсивности рассеянного света	—	7	7	8	10	33	35	47	60	76	77	84	88	87	86	78	52	50

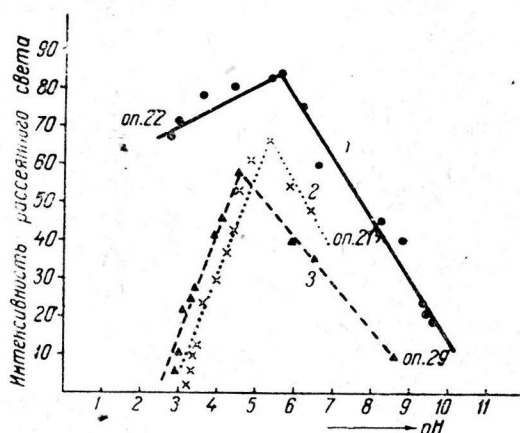


Рис. 1. Кривые титрования белков из белого вещества головного мозга. 1 — фракция, извлекаемая раствором KCl; 2 — фракция, извлекаемая щелочью; 3 — водная фракция.

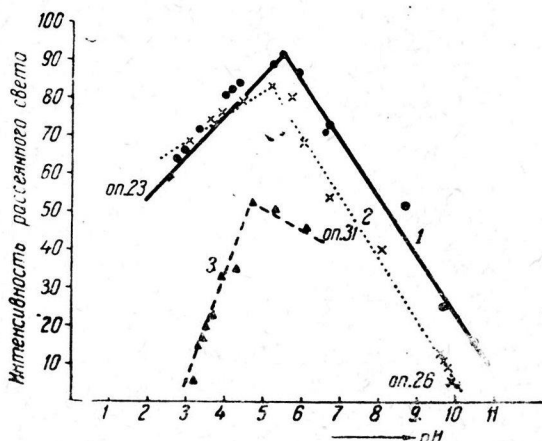


Рис. 2. Кривые титрования белков из серого вещества головного мозга. Обозначения те же, что и на рис. 1.

¹ Взято 4 мл раствора белка, доведено водою до 10 мл; содержание азота в пробе — 50 мг.

как из белого, так и серого вещества мозга, лежит при pH 4.6.

Изоэлектрическая точка белков, извлекаемых 4.5%-м раствором KCl при pH 9.1 лежит при pH 5.6 (как для белого, так и для серого вещества мозга).

Белки, экстрагируемые из белого или серого вещества мозга с помощью 0.1 н. раствора NaOH имеют изоэлектрическую точку при pH 5.2—5.3.

При титровании таких же белковых фракций, полученных из ацетоновых препаратов, были найдены совершенно такие же изоэлектрические точки, как и при титровании белковых фракций, извлеченных из свежей мозговой ткани.

В табл. 7 сопоставлены данные об изоэлектрических точках всех трех белковых фракций.

Мы видим, таким образом, что белки трех полученных нами фракций из серого и белого вещества головного мозга отличаются своими изоэлектрическими точками, определенными по максимуму выпадения белка из раствора.

С другой стороны, белки аналогичных белковых фракций, полученных из серого и белого вещества, имеют одинаковые изоэлектрические точки.

Таблица 7

Изоэлектрические точки белковых фракций мозговой ткани
(по максимуму интенсивности рассеянного света)

Фракции	рН раствора (свежая ткань)		рН раствора (ацето- новые препараты)	
	белое вещество	серое вещество	белое вещество	серое вещество
Извлекаемая водой	4.6	4.8	4.6	4.6
Извлекаемая 4.5% ₀ -м KCl, рН 9.1.	5.6	5.6	5.6	5.6
Извлекаемая 0.1н. NaOH . . .	5.2—5.4	5.2—5.4	5.2	5.3

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применяя последовательное экстрагирование ткани головного мозга водой, 4,5%₀-м раствором хлористого калия при рН 9.1 и 0.1 н. раствором едкого натрия, можно получить как из серого, так и из белого вещества головного мозга три фракции белковых веществ; при соблюдении одинакового порядка (последовательности) и одинаковых условий экстрагирования количества белковых веществ, переходящие в ту или иную фракцию, являются довольно постоянными, что говорит о том, что каждая фракция содержит определенные, до известной степени „индивидуальные“ белки.

Три белковые фракции можно получить как при экстрагировании свежей, ткани головного мозга, так и при аналогичном экстрагировании ацетоновых препаратов из мозговой ткани.

Белки отдельных фракций отличаются изоэлектрическими точками, определяемыми по максимуму выпадения белка: изоэлектрическая точка белков водной фракции лежит при рН 4.6, причем белки водной фракции как серого, так и белого вещества мозга имеют одинаковую изоэлектрическую точку; белки, экстрагируемые из белого и серого вещества мозга 4.5%₀-м раствором хлористого калия (при рН 9.1), имеют изоэлектрическую точку при рН 5.6; изоэлектрическая точка белковых веществ, экстрагируемых из белого или серого вещества с помощью 0.1 н. раствора едкого натрия, лежит при рН 5.2.

Белки различных фракций содержатся в сером и белом веществе головного мозга не в одинаковых количествах: белков водной фракции содержится в сером веществе значительно больше (около 30%₀ общего количества белковых веществ), чем в белом веществе (около 19%₀ всех белковых веществ). Белковых веществ, нерастворимых ни в одном из применявшихся нами растворителей и остающихся в виде нерастворимого остатка после окончания извлечения, в сером веществе мозга гораздо меньше (около 5%₀ всех белковых веществ), чем в белом веществе (около 20%₀). Белковых веществ, извлекаемых раствором хлористого калия при рН 9.1, в сером веществе немного больше (до 28%₀), чем в белом веществе (около 23—24%₀). Белковых веществ, экстрагируемых раствором едкого натрия, и в сером и в белом веществе содержится почти одинаковое количество.

Таким образом, серое и белое вещество головного мозга отличаются друг от друга не только общим количеством содержащихся в них белковых веществ, но и своим белковым составом: в сером веществе преобладают одни белковые вещества, а в белом веществе — другие.

ЛИТЕРАТУРА

- Argiris A., Zschr. Physiol. Chem., 54, 86, 1907.
Block R., J. Biol. Chem., 94, 647, 1932; 179, 765, 1937.
Ewald A. u. W. Kühne, Verh. Nat. Hist. Med. Vereins. Heidelberg, 7, 457, 1877.
Halliburton W., J. Physiol., 37, 473, 1904.
Kühne W. u R. Chittenden, Zschr. Biol., 26, 291, 1890. Levene.
McGregor, J. Biol., Chem., 28, 403, 1917.
Nelson B., J. Amer. Chem. Soc., 38, 2358, 1916.
Speakman J. a. F. Townsend, Nature, 139, 411, 1937.
-

ОБ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ПРОЦЕССА ТОРМОЖЕНИЯ В СПИННОМ МОЗГУ

А. Бакурадзе, И. Беритов и А. Ройтбак

Физиологический институт им. И. С. Бериташвили Академии наук Грузинской ССР

Поступило 4 V 1947

Настоящее исследование было предпринято с целью изучения электрических проявлений торможения и выяснения сущности этого центрального нервного процесса.

МЕТОДИКА

Все эксперименты производились на кошках весом 1.5—2.0 кг, наркотизированных в большинстве опытов малидом (0.1 г/кг), а в части опытов — эфиром и хлоралозой (0.06 г/кг). Заметных отличий в эффектах, в зависимости от характера наркоза, не удалось обнаружить, хотя у нас создалось впечатление, что хлоралозовый наркоз благоприятствует процессу торможения.

Спинальный мозг обнажался на всем протяжении поясничной области. Перерезка мозга производилась в нижней части грудного отдела. Все передние корешки перерезались. Кровоснабжение мозга, по мере возможности, щадилося. Перерезка задних корешков производилась уже во время опытов. На задних конечностях выделялись п. n. tibialis, peroneus, saphenus и мышечный нерв сгибателей бедра (hamstring nerve).

Усиление мозговых потенциалов осуществлялось при помощи трехкаскадных усилителей переменного тока с емкостной связью для низких частот. Регистрация велась посредством катодного или шлейфного осциллографа.

При работе с катодным осциллографом для отведения служил униполярный серебряный электрод, соединенный с сеткой усилителя. Заземленный конец подводился к серебряной пластинке, приложенной к раневой поверхности на спине. При работе с шлейфным осциллографом отведение было биполярное. Раздражение нервов и корешков производилось конденсаторными разрядами, продолжительностью 0.15 с. Силу и частоту раздражения можно было изменять в широких пределах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Когда в спинной мозг кошки по одним и тем же волокнам поступают один за другим два центростремительных залпа импульсов, то ответ на первый залп является значительно большим, чем на второй. Ослабление последнего зависит, в частности, от интервала времени, который разделяет оба залпа (Hughes и Gasser, 1934; Barron и Matthews, 1938, и др.). Мозговые эффекты при любых условиях их отведения — от передних корешков, от неперерезанных и перерезанных задних корешков, непосредственно от серого вещества, т. е. из глубины мозга, — показывают эту закономерность. Иллюстрацией этому может служить рис. 1, где все опыты проделаны на одном препарате.

А. Проявление торможения при отведении от передних корешков

Следует отметить, что толкование эффектов, получаемых при отведении от передних корешков, является часто затруднительным, вслед-

ствие того, что данный передний корешок может содержать двигательные волокна, предназначенные функционально разным мышцам. Это обстоятельство затрудняет в значительной мере выявление торможения и облегчения по электрическим эффектам передних корешков.

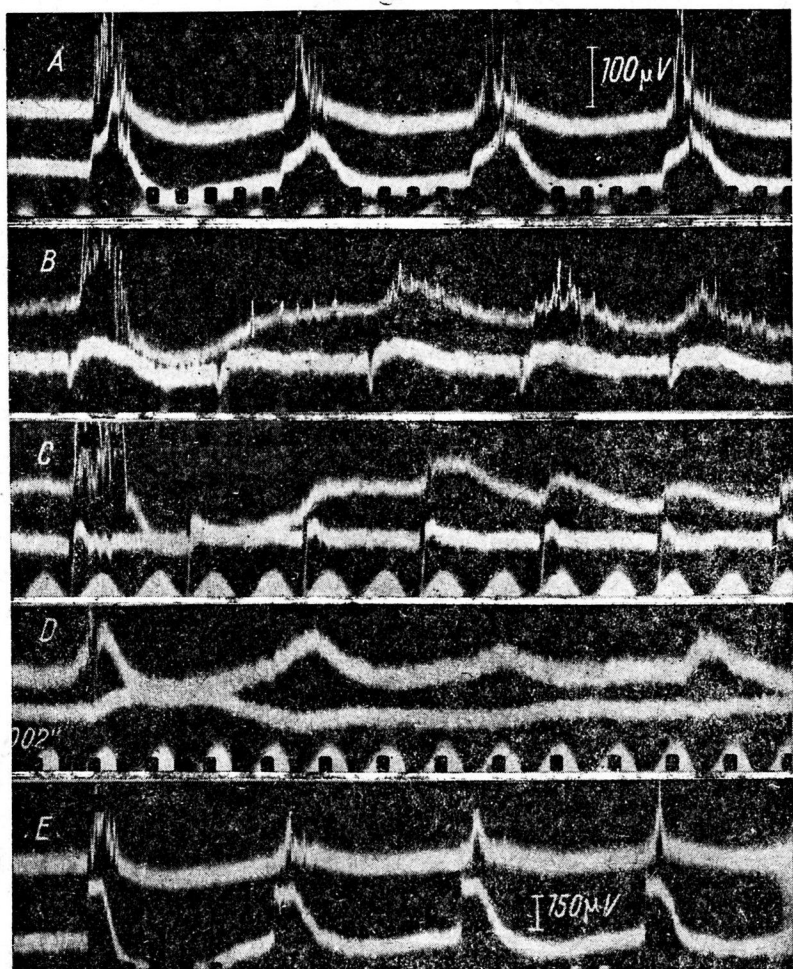


Рис. 1. Опыты 15 X 1946. Люмбальный препарат кошки, Малил. Отведение и раздражение производятся на левой стороне. А: верхняя кривая — эффекты от VII переднего корешка; нижняя кривая — эффекты от V переднего корешка; раздражается n. tibialis, 2 V. В: верхняя кривая — эффекты от VII переднего корешка; нижняя кривая — эффекты от VII неперерезанного заднего корешка; раздражается n. tibialis, 0,3 V (порог — 0,2 V), 15 Hz. С: то же, 30 Hz. D: верхняя кривая — эффекты от VII переднего корешка; нижняя кривая — эффекты от VI перерезанного заднего корешка; раздражается n. tibialis, 0,3 V. E: верхняя кривая — эффекты от VII переднего корешка; нижняя кривая — эффекты из глубины VI сегмента; раздражается n. tibialis, 2 V.

Электрический эффект, отводимый от переднего корешка, состоит из двух компонентов — медленного колебания электрического потенциала и быстрых разрядов. Как видно на рис. 1 (А, Е), эффект на второй удар, через 70 с после первого, оказывается ослабленным и в смысле ослабления разряда, и в смысле ослабления обеих фаз медленного

потенциала. Второй удар раздражения может вовсе не дать заметного эффекта (рис. 1, *B*, *C*).

Но изменения, которые претерпевает второй эффект, являются не только просто количественными. Разряд импульсов в переднем корешке наступает в определенных случаях сразу после заднекорешкового эффекта и продолжается около 20 σ , располагаясь на фоне первой фазы медленного потенциала. Как видно на рис. 1, *A* и *E*, эффект на второй удар раздражения оказывается не только ослабленным. Характерным является выпадение начального разряда, который возникал непосредственно вслед за заднекорешковым эффектом; место этого разряда занимает небольшое медленное колебание.

Первый быстрый разряд мозгового происхождения, наступающий с чрезвычайно малым скрытым периодом, должен быть связан с возбуждением двигательных элементов посредством прямых заднекорешковых коллатералей; последующий разряд, повидимому, связан с деятельностью промежуточных нейронов (Lloyd, 1943 a, 1943 b; Renshaw, 1942; Bernhard, 1945). Этот первый быстрый разряд возникает через двухнейронную рефлекторную дугу, включающую наиболее толстые волокна группы *A* (Lloyd, 1943 c). Опыты на рис. 1 и 2 показывают легкость и полноту торможения двухнейронного рефлекса, ибо при нанесении второго раздражения через интервал 60—70 σ получается полное выпадение первого быстрого разряда; последующие разряды только ослабевают.

В других случаях, в ответ на второй удар вовсе отсутствуют быстрые разряды; выпадает не только разряд, связанный с двухнейронной рефлекторной дугой, но и продолжительный разряд, обусловленный деятельностью промежуточных нейронов (рис. 1, *D* и 2, *A*, *B*).

Так, на рис. 2, *A* и *B* видно, что эффект на второй удар раздражения выражается только медленным потенциалом. Последний состоит из двух отрицательных колебаний — они соответствуют первому и второму разрядам первого эффекта. При этом, на рис. 2, *B* ясно видно, что медленное колебание второго эффекта сильнее, чем медленный отрицательный компонент первого эффекта. Характерно, что при усилении раздражения в 4 раза (рис. 2, *A* и *B*), ни первый разряд, ни соответствующий ему медленный потенциал не увеличиваются; усиливается последующий разряд, resp. соответствующее ему медленное колебание. Таким образом, торможение может проявиться в исчезновении быстрых разрядов и, наряду с этим, в усилении медленного потенциала. Последнее не является парадоксальным. Известно, что разряд мотонейронов может сопровождаться исчезновением медленного потенциала, отводимого от переднего корешка (Беритов и Ройтбак, 1947 а), что разряд возникает при достижении медленным потенциалом определенной критической величины, что в случае, если разряд не возникает, медленный потенциал продолжает развиваться и затем затухает (Eccles, 1946; Беритов и Ройтбак, 1947 а). В частности, предотвратить разряд и выявить медленный потенциал можно при помощи торможения: место разрядов заступают медленные потенциалы, усиленные по сравнению с незаторможенными эффектами; в двигательных клетках вместо возбуждения развиваются и затухают локальные процессы.

Сильное торможение может проявиться в ослаблении уже и медленных колебаний и даже в полном отсутствии ответа на второе раздражение (рис. 1, *B* и *C*), т. е. процесс торможения может предотвратить возникновение даже локальных процессов в мотонейронах. Это может быть обусловлено как торможением мотонейронов, так и торможением на уровне промежуточных нейронов, предотвращающим бомбардировку мотонейронов импульсами возбуждения.

На рис. 2, В интересны изменения, которым подвергся медленный потенциал второго эффекта. Наряду с усилением отрицательной фазы по сравнению с первым эффектом, произошла полная облитерация положительной фазы, резко выраженной в первом эффекте. В противоположность положением Gasser (1936—1937) и Erlanger и Gasser (1937), рядом исследователей высказывалось предположение, что вторая, положительная фаза мозгового потенциала связана с активностью не тех элементов, которые обуславливают первую отрицательную фазу, а с активностью иных элементов (Hughes, McCouch и Stewart, 1940; Беритов и Ройтбак, 1947 а и 1947 б). Вышеприведенные факты доказательны в этом отношении.

Во многих случаях, в ходе тетанического раздражения после второго, чрезвычайно ослабленного эффекта, происходит медленное и постепенное усиление ряда следующих эффектов. Это нарастание происходит до достижения некоторой постоянной величины эффектов, на которой они удерживаются затем в течение большего или меньшего времени. На рис. 1, В показано постепенное нарастание медленных и быстрых потенциалов, которое продолжалось 180 с.

Таким образом, тормозящее влияние первого раздражения сказывается не только на втором эффекте, но и на ряде последующих. Правда, тут надо учитывать возможность тормозящего действия каждого из эффектов на следующий. Поэтому, эту длительность торможения лучшим образом показывают опыты, в которых повторные раздражения наносятся через длительные интервалы времени.

В опыте на рис. 2, А, где отведение производится от VI переднего корешка и п. *peroneus* соответствующей стороны раздражается током околопороговой силы, торможение проявляется и при повторной тетанизации через 400 с. Торможение сказалось в выпадении разряда, который в первом эффекте наступил вслед за заднекорешковым импульсом. При усилении раздражения в 4 раза и некотором удлинении интервала все же можно обнаружить признаки торможения: двухнейронный рефлекс отсутствует (рис. 2, В).

До сих пор разбирались проявления торможения при условиях опыта, когда очередные залпы импульсов поступают в мозг по одним и тем же афферентным волокнам. Ниже будут приведены результаты опытов с комбинациями раздражений разных нервов.

Раздражение п. *sarpheni*, имеющего связь, главным образом, с V и VI сегментами, вызывает большей частью разгибательный рефлекс, выражением которого в определенной степени являются потенциалы, отводимые при раздражении этого нерва от соответствующих корешков. В VII задний корешок вступают волокна, имеющие отношение, главным образом, к сгибательному рефлексу, и раздражение VII заднего корешка вызывает в миографических опытах наиболее постоянно и сильно торможение разгибательного рефлекса (Беритов и Бакурадзе, 1939). В опыте на рис. 3, А видно, что раздражение п. *sarpheni* вызывает разряды импульсов в V переднем корешке, причем эффекты в период раздражения имеют тенденцию к постепенному ослаблению. При раздражении VII заднего корешка в отдельности, первые два удара вызывают быстрые разряды импульсов в V переднем корешке; последующие — только незначительные медленные колебания, т. е. локальные процессы в небольшом количестве мотонейронов V сегмента (рис. 3, С). Во время комбинации этих раздражений, эффекты от раздражения п. *sarpheni*, попадающие после раздражений VII заднего корешка, оказываются ослабленными. По прекращении раздражения VII заднего корешка происходит постепенное нарастание эффектов от раздражения п. *sarpheni*. Процесс восстановления эффектов раздражения п. *sarpheni* длится около 450 с (рис. 3, В).

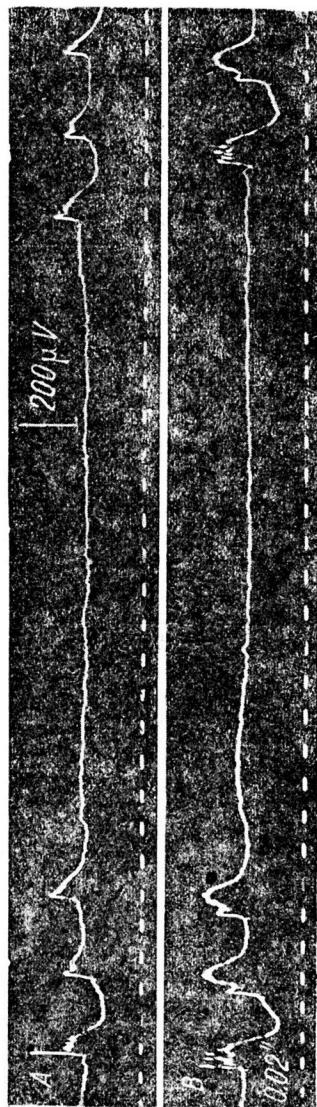


Рис. 2. Опыт 27 II 1946. Любальный препарат кошки. Малин. А — отведение от VI переднего корешка слева; раздражается п. *regeus sin.*, 1 v; наносится 3 удара с интервалом 50 с; через 400 с наносится повторное тетаническое раздражение. В — отведение от того же корешка; п. *regeus* раздражается током в 4 V; наносится 3 удара и ан м. производится повторное раздражение через 450 с.

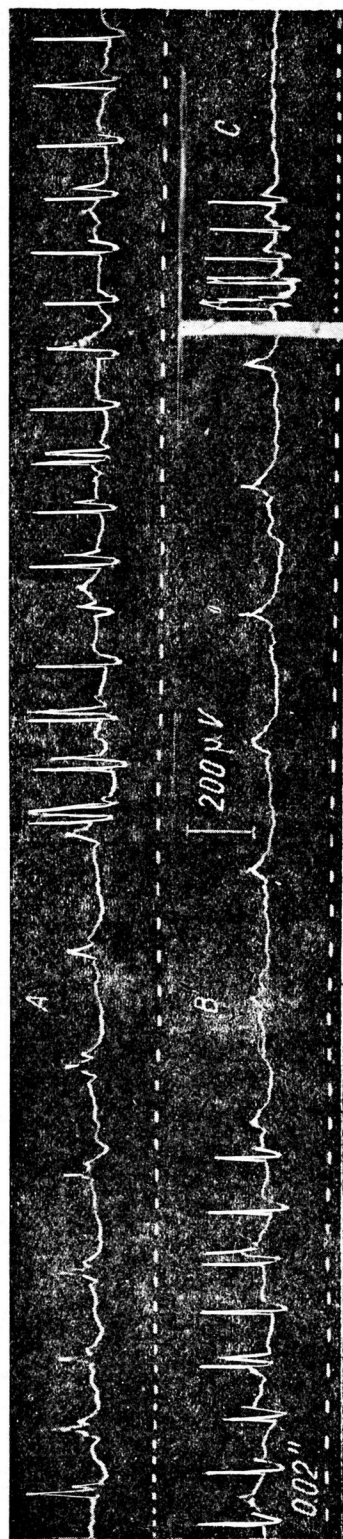


Рис. 3. Опыт 27 III 1945. Любальный препарат кошки. Хлоралоза. А — отведение от V переднего корешка слева; раздражается п. *regeus sin.*, 0.5 V, и производится раздражение VII левого заднего корешка, 4 V. В — продолжение комбинации раздражений и прекращения раздражения VII заднего корешка. С — эффект раздражения VII заднего корешка в отдельности.

Это нарастание эффектов по прекращении раздражения VII заднего корешка тем более показательно, что сами по себе эти эффекты (до комбинации) имели тенденцию к прогрессивному ослаблению. Это есть, несомненно, проявление постепенного ослабления процесса торможения, который в данном случае длился около 450 с. Во время комбинации раздражений п. sapheni и VII заднего корешка наблюдается также явление облегчения. Именно, это бывает при совпадении раздражений, а также при интервалах до 15 с между раздражениями п. sapheni и VII заднего корешка. Эффекты от раздражения VII заднего корешка усиливаются.

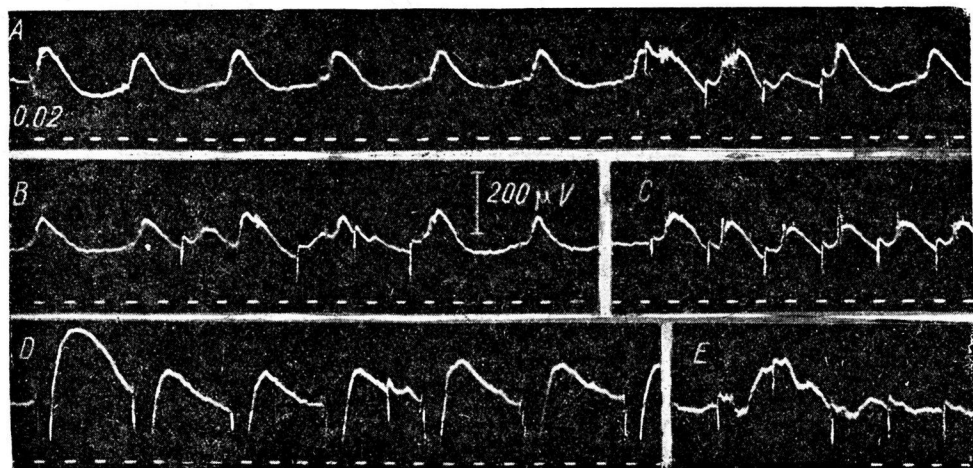


Рис. 4. Опыты 5 IV 1946. Люмбальный препарат кошки. Хлоралоза. А — отведение от VII переднего корешка слева; раздражается п. tibialis sin., 1 V, и на короткое время присоединяется раздражение п. sapheni sin., 5 V. В — повторное комбинированное раздражение. С — эффект от раздражения п. sapheni sin., 5 V в отдельности (до опытов А и В). D — отведение от VII неперерезанного заднего корешка слева; раздражается п. tibialis sin., 1 V, и присоединяется раздражение п. sapheni sin., 5 V. E — эффект от раздражения п. sapheni sin., 5 V.

Другой опыт с комбинацией двух раздражений дается на рис. 4. В этом опыте производится комбинация раздражения п. tibialis, имеющего непосредственное отношение к рефлекторному механизму VII сегмента, с раздражением п. sapheni. Раздражение п. tibialis является подпороговым в смысле вызова рефлекторных быстрых разрядов в VII переднем корешке. При комбинации раздражений происходит торможение эффектов, получающихся от раздражения одного п. sapheni, причем тормозятся как быстрые, так и медленные потенциалы. При совпадении раздражений медленные потенциалы очень незначительно увеличиваются. Пробное раздражение п. sapheni в отдельности, произведенное после этого опыта, дает такой же эффект, как и изображенный на рис. 4, С. Таким образом, в данном опыте раздражение, которое при миографической регистрации было бы названо „недействительным“, вызывающее только локальные процессы в мотонейронах, обуславливает торможение другого рефлекса. Этот процесс торможения возникает в том сегменте мозга, через который тормозящий нерв обычно производит свои характерные реакции.

Б. Проявление торможения при отведении из глубины мозга

В этих опытах отводящий игольчатый электрод вставляли в глубину серого вещества дорзо-латерально, т. е. в область промежуточных нейронов, связанных непосредственно с двигательными клетками данного сегмента (premotor neurones, Bernhard и Rexed, 1945). Хотя после прокола отводились медленные и быстрые разряды, возникающие в связи с механическим раздражением нейронных агрегатов, раздражение чувствительных нервов не вызывало значительных разрядов быстрых колебаний, как это было в опытах Lloyd (1942). В ответ на раздражение возникали медленные потенциалы, выражающие, очевидно, локальные процессы в клеточно-дендритной массе участка отведения.

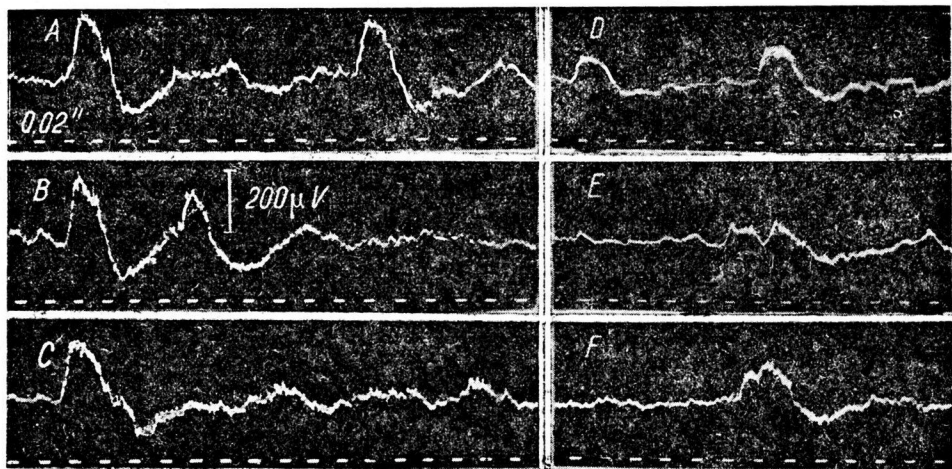


Рис. 5. Опыты 24 IV 1946. Люмбальный препарат кошки. Эфир. Отведение производится игольчатым электродом из глубины V сегмента (дорзо-латерально). В опытах А—С раздражается п. saphenus соответствующей стороны двумя ударами одинаковой силы (2 V), отделенными друг от друга разными интервалами времени: А—200 с, В—80 с, С—30 с. В опытах D—F наносится удар максимальной силы на сгибательный нерв (hamstring nerve) соответствующей стороны и через разные интервалы времени наносится удар максимальной силы на п. saphenus соответствующей стороны: D—интервал 130 с, E—30 с, F—10 с.

Торможение, происходящее на уровне промежуточного механизма демонстрируется следующими тремя сериями опытов.

В одной серии опытов по одним и тем же чувствительным волокнам направляются два залпа центrostремительных импульсов. При интервалах 260—30 с второй эффект оказывается заторможенным. Торможение второго эффекта тем значительнее, чем меньше интервал между ударами (рис. 5, А—С).

При интервалах, меньших чем 30 с, возможно сказывается также влияние рефрактерности нейронных элементов.

Во второй серии опытов по два залпа центrostремительных импульсов посылались по разным чувствительным нервам через разные интервалы времени.

В миографических опытах раздражение сгибательного нерва (hamstring nerve) вызывает торможение, которое носит или общий характер, или оказывает свое тормозящее действие главным образом по отношению к разгибателю соответствующей стороны (Беритов, Бакурадзе и Нарикашвили, 1937). В опытах на рис 5, D—F испытывается влияние

раздражения сгибательного нерва на эффект, вызываемый раздражением *n. sapheni*. Отведение производится из глубины V сегмента. Оказывается, что при интервалах 120—30 с эффект от раздражения *n. sapheni* является заторможенным. Но, в отличие от предыдущей серии опытов, при малых интервалах второй эффект не устраняется; он лишь ослаблен и накладывается на эффект от раздражения сгибательного нерва.

В третьей серии опытов тормозился перекрестный разгибательный рефлекс под влиянием раздражения ипсилатерального нерва. Один такой опыт приведен на рис. 6. В этом опыте перекрестные эффекты отводятся из глубины V сегмента вправо и вызываются раздражением *n. tibialis sin.* Далее производится комбинация раздражений *n. tibialis sin.* и *n. tibialis dex.* Результаты этого опыта сводятся к тому, что раздражение *n. tibialis dex.* тормозит внутримозговые эффекты, вызываемые раздражением *n. tibialis* противоположной стороны. Во время раздражения *n. tibialis dex.* перекрестные эффекты выступают очень слабо и притом не всегда. Об этом можно судить по небольшой изменчивости эффектов раздражения *n. tibialis* соответствующей стороны, которые то ослабевают, то усиливаются, т. е. наблюдается то суммация, то взаимное торможение эффектов. По прекращении раздражения *n. tibialis dex.* происходит постепенное восстановление эффектов от раздражения *n. tibialis* противоположной стороны. Они сначала ничтожны, затем, приблизительно через 400 с, достигают той величины, которая была до присоединения раздражения *n. tibialis dex.* И это нарастание эффектов тем более показательно, что эффекты от раздражения *n. tibialis sin.* вообще уменьшаются по ходу раздражения.

В. О медленных колебаниях электрического потенциала

Медленные колебания электрического потенциала являются постоянным компонентом электрических мозговых эффектов при всех способах их отведения. По заднекорешковым волокнам выносятся наружу электротонически суммарный электрический потенциал, обусловленный локальными процессами в клеточной и дендритной массе задней части мозга, т. е. в промежуточных нейронах и нейрониле. Поскольку этот промежуточный механизм играет большую роль, главным образом в процессах центральной координации гезр. торможения, постольку представляет интерес детальное изучение медленных потенциалов, отводимых от задних корешков.

1. Изменение заднекорешковых медленных потенциалов в связи с изменением силы раздражения. Усиление раздражения приводит к увеличению амплитуды медленных потенциалов, отводимых от задних корешков (Беритов, Бакурадзе и Ройтбак, 1947). Между прочим, значительные медленные потенциалы возникают и при силах раздражения, которые не вызывают рефлекторных разрядов в передних корешках (рис. 4, А и D). В опытах Беритова и Ройтбака (1947 б) на лягушке возникновение сильных медленных потенциалов в определенных случаях сочеталось с отсутствием какого-либо электрического ответа от передних корешков.

2. Область распространения медленных заднекорешковых потенциалов. При перерезке IV, V, VI и VII задних корешков поясничной области афферентные залпы импульсов, вызываемые раздражением *n. tibialis*, вступают в мозг, главным образом, в I сегмент крестцовой области. Медленные потенциалы отводятся при этом от VII—IV перерезанных задних корешков (рис. 7). Амплитуда этих медленных потенциалов прогрессивно уменьшается, а скрытый период их возникновения прогрессивно увеличивается по мере удаления

от первичного возбужденного сегмента, т. е. медленные потенциалы от VII dors. $> VI > V > IV$.

При раздражении контралатерального нерва возникают более слабые медленные потенциалы, чем при ипсилатеральном раздражении (Беритов, Бакурадзе и Ройтбак, 1947).

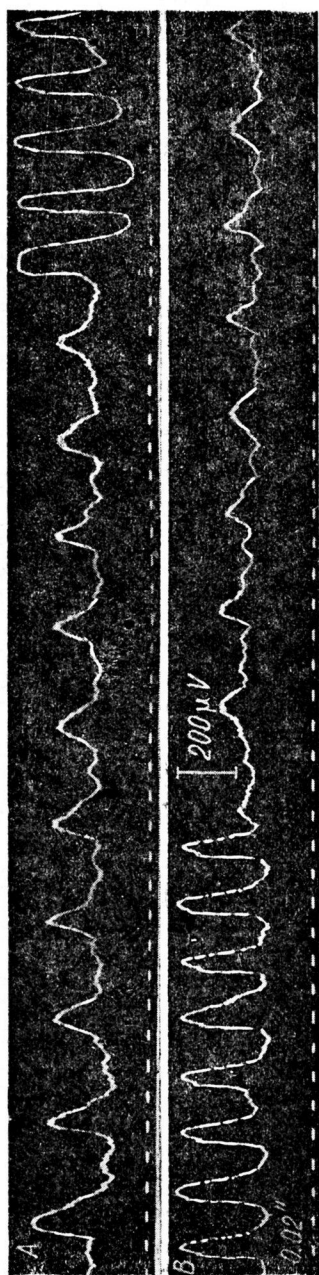


Рис. 6. Опыт 5 IV 1946. Люмбальный препарат кошки, Хоралова. Отведение от V сегмента справа из глубины в дорсо-латеральной области. А — раздражается n. tibialis sin. (IV) и n. tibialis dex. (4 V). В — конец комбинационного раздражения; затем прекращается раздражение n. tibialis dex. при продолжающемся раздражении n. tibialis sin. Накладывающиеся мелкие колебания с частотой 50 Hz являются артефактом.

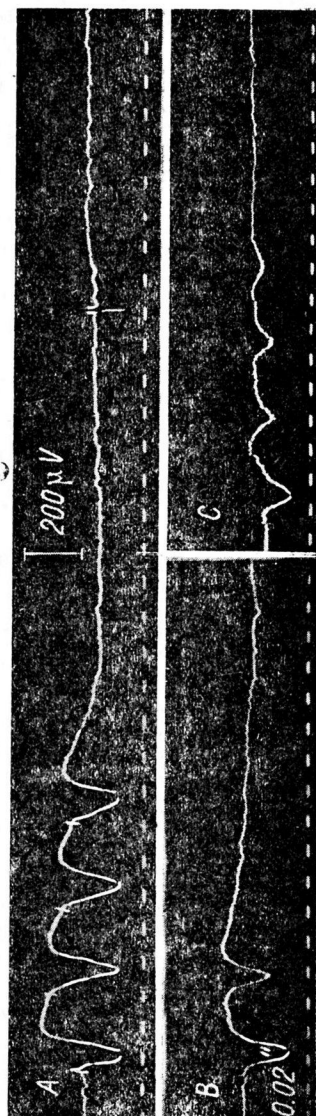


Рис. 7. Тот же препарат, что на рис. 2. А — отведение от VII перерезанного заднего корешка слева, В — отведение от V перерезанного заднего корешка слева. С — отведение от IV перерезанного заднего корешка слева. Во всех этих опытах раздражается n. tibialis sin., 4 V.

Таким образом, медленные потенциалы в каждом сегменте возникают в ответ на приходящие сюда импульсы возбуждения (по заднекорешковым коллатералям или по аксонам промежуточных нейронов). Возникающие в данном сегменте медленные потенциалы распространяются на ближайшие сегменты чисто физически с большим декрементом. Поэтому

можно сказать, что отводимые от данного заднего корешка медленные потенциалы возникают в задней половине соответствующего сегмента.

Медленные колебания, отводимые от передних корешков, сложны по своему происхождению (Беритов и Ройтбак, 1947 а, 1947 б). Первая отрицательная фаза их является выражением локальных процессов в области двигательных клеток, соответствующих волокнам отводимого корешка (synaptic potentials Eccles), и имеет непосредственное отношение к процессу возбуждения двигательных нейронов.

Что касается последующих длительных положительной и отрицательной фаз медленного потенциала, то их возникновение связано с активностью промежуточного механизма (Беритов и Ройтбак).

Г. Медленные потенциалы и процесс торможения

В результате миографических работ было установлено:

- 1) процесс центрального торможения и при ипсе- и при контралатеральном торможении длится около 400 с (Крид и др., 1935);
- 2) процесс торможения носит общий характер (Беритов, 1937);
- 3) он вызывается каждым деятельным раздражением, независимо от того, наступает при этом рефлекторная деятельность или нет (Беритов, 1937; Bremer и Bonnet, 1942);
- 4) торможение возникает прежде всего и сильнее всего в том сегменте, куда вступают возбужденные чувствительные волокна; но оно распространяется, постепенно ослабевая как вверх, так и вниз по спинному мозгу с одной половины мозга на другую (Беритов и Бакурадзе, 1939);
- 5) торможение может возникать с чрезвычайно малым скрытым периодом и еще раньше, чем возбуждение (Киселев, 1931);
- 6) торможение усиливается при усилении раздражения (Беритов и Бакурадзе, 1940).

Все эти факты, характеризующие торможение, характерны одновременно и для медленных потенциалов, возникающих в спинном мозгу:

- 1) эти медленные колебания электрического потенциала длятся до 40 с и более (рис. 6, 7);
- 2) медленные колебания возникают не только в том сегменте, который первично активизируется входящими туда афферентными волокнами, но и в отдаленных сегментах (рис. 7);
- 3) медленные колебания возникают при раздражениях афферентных волокон, независимо от того, наступают ли при этом рефлекторные разряды в передних корешках (рис. 4, А и D);
- 4) медленные колебания возникают в спинном мозгу, постепенно ослабевая при удалении от очага наибольшей активности как вдоль спинного мозга на стороне, соответствующей раздражению (рис. 7), так и на противоположной стороне;
- 5) медленные потенциалы возникают с ничтожным скрытым периодом, а иногда еще раньше окончания заднекорешкового эффекта (напр. 4, D, 7, А и др.);
- 6) медленные потенциалы усиливаются при усилении раздражения.

Эти медленные потенциалы являются выражением активного состояния, главным образом нейропиля спинного мозга. Согласно неврологическим данным, количество синапсов в нейропиле является колоссальным по сравнению с количеством синаптических окончаний на телах нейронов. Но этому были даны и физиологические доказательства (Беритов и Ройтбак, 1947а, 1947б).

С этой точки зрения приведенным выше фактам можно дать следующее теоретическое освещение:

1. В опыте (рис. 3) с отведением от V переднего корешка и комбинацией раздражений n. sapheni и VII rad. dors. оказалось, что во время такой комбинации эффекты от раздражения n. sapheni, попадающие после раздражения на VII rad. dors., оказываются заторможенными. Сами по себе раздражения VII rad. dors. вызывают при отведении от V переднего корешка ничтожные эффекты (рис. 3, С). Но от V заднего корешка в этом случае сильного раздражения отводятся сильнейшие медленные потенциалы, подобные показанным на рис. 7, А.

В опыте (рис. 4) с отведением от VII переднего корешка и комбинацией раздражений n. sapheni и n. tibialis оказалось, что эффекты от раздражения n. sapheni, наносимого на фоне тетанического раздражения n. tibialis, оказываются резко заторможенными. Само по себе раздражение n. tibialis вызывает в VII переднем корешке только медленные потенциалы, выражающие локальные процессы в двигательных клетках. Сопоставление с эффектами, отводимыми от VII заднего корешка, показывает, что раздражение n. tibialis вызывает возникновение сильных медленных потенциалов, и что при приложении раздражения n. sapheni первоначально происходит усиление медленных потенциалов в результате суммации. Таким образом, явление торможения, наблюдаемое в отношении переднекорешковых эффектов, сочетается с наличием значительных медленных потенциалов в спинном мозгу, обнаруживаемых при отведении от задних корешков.

2. При отведении биотоков от передних корешков обращал на себя внимание тот факт, что в некоторых случаях происходит постепенное нарастание эффектов после второго биотока до достижения ими через то или иное время некоторой постоянной величины. В опытах на рис. 1, В и С это постепенное освобождение от тормозного влияния продолжается все то время, пока длится сильное положительное колебание медленного потенциала, связанное с активностью промежуточного механизма мозга.

3. В опыте, приведенном на рис. 6, по прекращении тормозного раздражения возникает медленное колебание электрического потенциала, которое длится около 400 с, и все это время эффекты, возникающие на фоне существующего медленного потенциала, являются заторможенными. Постепенное восстановление величины заторможенных эффектов происходит параллельно с постепенным ослаблением медленного потенциала (см. также опыт, приведенный на рис. 3).

Обнаруженная в наших опытах продолжительность торможения порядка 400 с соответствует, таким образом, продолжительности медленных колебаний (рис. 1, 4, 6 и др.). Следовательно, единственными электрическими явлениями такого же порядка длительности, как процесс торможения, являются отводимые от мозга медленные колебания потенциала. Затухание медленного потенциала по прекращении тормозящего раздражения идет параллельно с ослаблением процесса торможения.

Тормозящее действие происходит во всех трех фазах медленного потенциала, что косвенно доказывают опыты на рис. 5 и прямо — опыты на рис. 1, 4, 6.

На основании этих фактов, между медленными потенциалами и процессом торможения представляется возможным установить не только временную, но и причинную связь. Эти выводы подтверждают представление, согласно которому нейрониль является источником медленных потенциалов и осуществляет тормозящую функцию: медленные колебания оказывают электротоническое действие на близлежащие нейронные элементы, обуславливая в них понижение возбудимости.

ВЫВОДЫ

Торможение мозговых эффектов, в частности торможение эффектов, отводимых от передних корешков (т. е. торможение разрядов импульсов возбуждения и локальных процессов мотонейронов), сочетается с наличием в спинном мозгу медленных, продолжающихся до 400 с электрических колебаний нейронного происхождения. Тормозящее действие происходит во всех фазах медленного потенциала. Затухание медленного потенциала по прекращении тормозящего раздражения идет параллельно с ослаблением процесса торможения. Таким образом, единственными электрическими явлениями такого же порядка длительности, как процесс торможения, являются отводимые от мозга медленные колебания потенциала. Все факты, характеризующие процесс общего торможения — область его распространения, зависимость его интенсивности от силы раздражения, его продолжительность, скорость его наступления, — одновременно характерны и для медленных мозговых потенциалов.

Между медленными потенциалами и процессом торможения представляется возможным установить не только временную, но и причинную связь. Иначе говоря, медленные колебания электрического потенциала, отводимые от спинного мозга, являются выражением центрального торможения.

ЛИТЕРАТУРА

- Беритов И., Тр. Инст. физиол. им. Бериташвили, 3, 21, 1937.
 Беритов И. и А. Бакурадзе, ДАН СССР, 24, 961, 1940; Физиол. журн. СССР, 27, 337, 1939.
 Беритов И., А. Бакурадзе и С. Нарикашвили, Тр. Инст. физиол. им. Бериташвили, 3, 147, 1937.
 Беритов И., А. Бакурадзе и А. Ройтбак, Тр. Инст. физиол. им. Бериташвили, 1947.
 Беритов И. и А. Ройтбак, Физиол. журн. СССР, 33, № 1, 1947а; 33, № 2, 1947б.
 Киселев М., Казанск. мед. журн., № 4—5, 339, 1931.
 Крид Р., Д. Денни-Броун, И. Икклс, Е. Лиддел и Ч. Шеррингтон. Рефлекторная деятельность спинного мозга. Биомедгиз, 1935.
 Barron D. H. and B. H. C. Matthews, J. Physiol., 92, 276, 1938.
 Bernhard C. G., J. Neurophysiol., 8, 393, 1945.
 Bernhard C. G. and B. Rexed, J. Neurophysiol., 8, 387, 1945.
 Bremer F. et V. Bonnet, Arch. internat. Physiol., 70, 153, 1942.
 Eccles Y. C., J. Neurophysiol., 9, 87, 1946.
 Erlanger I. and H. Gasser. Electrical Signs of Nervous Activity. Philadelphia, 1937.
 Gasser H. The Control of Excitation in the Nervous System. Harvey Lectures, 1936—1937.
 Hughes J. and H. S. Gasser. Amer. J. Physiol., 108, 295, 1934.
 Hughes J. G. P. Mc Couch and W. B. Stewart, J. Neurophysiol., 3, 146, 1940.
 Lloyd D. P. C., J. Neurophysiol., 5, 435, 1942; 6, 111, 1943а; 6, 293, 1943б; 6, 317, 1943с.
 Renshaw B., J. Neurophysiol., 5, 487, 1942.

ОБ ОТНОШЕНИИ СИМПАТИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ К РЕАКЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ НА ЭФФЕРЕНТНЫЕ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНОГО ТИПА

А. В. Лебединский и Н. Г. Саввин

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

Поступило 15 VII 1947

1. 25 лет тому назад в „Известиях Петроградского научного института им. Лесгафта“ Л. А. Орбели (1923) опубликовал статью, в которой было описано адаптационно-трофическое влияние симпатического нерва на скелетную мышцу. Физиологу, который имел возможность следить за успехами своей науки, представляется бесспорным, что феномен Орбели — Гинецинского явился одним из наиболее существенных достижений экспериментальной физиологии за истекшие с тех пор четверть века.

В результате обнаружения этого факта оказался разрешенным старинный вопрос об отношении симпатического нерва к поперечно-полосатой мышечной ткани; однако значение открытия оказалось далеко выходящим за пределы решения хотя и важной, но все же частной проблемы физиологии; оно послужило началом серии широко известных исследований школы Л. А. Орбели, в результате которых произошли существенные изменения во всем содержании учения о вегетативной нервной системе.

Оценивая основное содержание этих изменений, обычно справедливо отмечают, что они коснулись, прежде всего, положения, считавшегося классическим, об ограничении влияний симпатической нервной системы органами вегетативной жизни. Как хорошо известно, вслед за данными Орбели — Гинецинского были получены факты, свидетельствовавшие об активности симпатической иннервации в отношении центральной нервной системы (Тонких, 1925). Дальнейшее расширение сведений о возможных местах обнаружения симпатических влияний сведениями об изменении чувствительности рецепторов при воздействии на них симпатических нервов позволило Л. А. Орбели сформулировать принцип об универсальности влияний симпатической иннервации.

Одновременно с разработкой вопросов физиологии вегетативной нервной системы, в лабораториях Л. А. Орбели накапливался материал, который позволил ему выступить с изложением существеннейшей общевойсковой физиологической закономерности, а именно развить представление об эволюции сократительных структур и их иннервационных приборов. Эта проблема послужила предметом первого павловского чтения в 1937 г. и была затем подробно освещена в докладе Л. А. Орбели на конференции по проблемам эволюции в Москве в 1944 г.

В настоящее время эти взгляды Л. А. Орбели получили широкую известность и не нуждаются в дополнительном изложении. Для нас существенно только подчеркнуть возможность обнаружения нескольких типов функционирования сократительных структур, которые можно рассматривать как проявление особенностей, свойственных различным этапам эволюционного процесса. Имеются основания думать, что одной из наиболее примитивных форм функционирования является сократительная деятельность, возникающая в результате действия раздражителей внутренней среды. В других случаях сокращение возникает при воздействии нервных влияний различного рода — афферентной иннервации, парасимпатического или анимального нервных приборов.

Таким образом механизмы, обеспечивающие функционирование сократительных структур, представляются достаточно разнообразными; тем не менее, с точки зрения Л. А. Орбели, между ними удастся обнаружить определенные исторические связи. Такая трактовка делает законной постановку существенного вопроса об отношении к этим различным механизмам симпатической иннервации. Является ли она универсальной в том смысле, что свойственные ей воздействия можно обнаружить в каждом из перечисленных случаев? Другими словами, какую оказывается ее роль на различных уровнях развития функциональных свойств сократительной структуры и ее иннервационного прибора? Попытка представить некоторые материалы к ответу на поставленный вопрос и составила предмет настоящей статьи.

2. Как мы уже указывали, одной из первоначальных форм активности мышечной ткани является ее автоматическая деятельность; данные о влияниях симпатической иннервации на автоматизм гладкой мускулатуры общеизвестны; большого внимания заслуживает вопрос об отношении симпатической иннервации к автоматическим сокращениям скелетной мышцы.

Первые указания на наличие таких отношений были получены в лаборатории Гинецинского Барсегян (1936), которая обнаружила изменение ритмики и характера сокращений, наблюдаемых у скелетной мышцы лягушки при ее погружении в солевую смесь Biedermann. Однако вопрос о природе автоматической деятельности, возникающей в результате изменения ионного состава среды, до сих пор не представляется в достаточной степени ясным. Поэтому заслуживают внимания результаты экспериментов Джаракьяна (1947), изучавшего влияние раздражения симпатического нерва на ритмические „вздрагивания“ поперечно-полосатой мускулатуры языка лягушки, наблюдаемые спустя некоторое время после перерезки подъязычного нерва и трактуемые как проявление автоматической деятельности. При отсутствии спонтанных ритмических сокращений они могут быть спровоцированы раздражением периферического конца языкоглоточного нерва, что отчетливо видно на рис. 1, А. Из этого же опыта может быть сделан вывод о том, что предварительное раздражение симпатических элементов, сохранившихся после высокой перерезки подъязычного нерва, облегчает стимуляцию автоматизма афферентным нервом, что находит, между прочим, свое выражение в учащении „автоматических“ сокращений мышцы. Тем самым может считаться установленным отношение симпатической иннервации к автоматической форме активности не только гладкой, но и скелетной мышцы, когда этой последней в силу особых условий оказывается свойственной относительно примитивная форма функционирования.

3. Другой своеобразной формой активности сократительного образования является такая, которая возникает вслед за раздражением афферентного нерва и хорошо известна в виде феноменов Vulpian —

Heidenhain и Sherrington. Уже много лет тому назад было показано что под влиянием адреналина (Орбели и Фидельгольц, 1927), а также раздражения симпатического нерва (Гинецинский и Орбели, 1927) можно наблюдать усиление вызываемой раздражением чувствительного нерва реакции моторно-денервированной мускулатуры языка.

Такого рода активность скелетной мышцы взрослого животного требует предварительной подготовки, достигаемой путем перерезки иннервирующего ее моторного нерва, что „заставляет мышечное волокно претерпевать какое-то обратное развитие, проделывать какой-то процесс, возвращающий его на более ранний этап эволюционного функционального развития“ (Орбели, 1945). Как показала Худорожева, способность скелетной мышцы реагировать сокращением в ответ на раздражение афферентного нерва может быть констатирована у мускулатуры языка новорожденных млекопитающих в том периоде

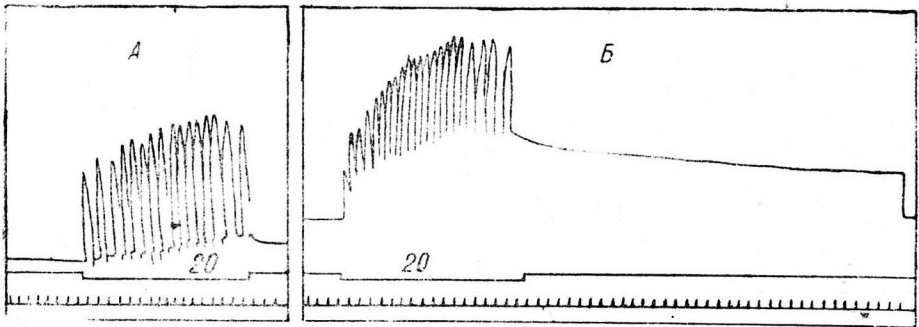


Рис. 1. Спинальная лягушка № 119. Опыт 28 IV 1947. На 34-й день после высокой перерезки подъязычных нервов и удаления второго симпатического узла слева. А — раздражение правого языкоглоточного нерва; Б — раздражение правого языкоглоточного нерва через 25 сек. после раздражения симпатических элементов правого подъязычного нерва. Цифры над сигнальной линией — расстояние катушек индуктория. Отметка времени — в секундах. (По Джаракьяну, 1947).

их развития, когда моторный нерв при его раздражении еще не вызывает сокращений. Л. А. Орбели обратил внимание на наличие в организме сократительных образований, названных им „переходной стадией“, в „которой мышца еще не потеряла способности реагировать на эффекты задних корешков, но уже приобрела способность реагировать на влияние передних корешков“ (Орбели, 1945). Примером такой „переходной стадии“ является тщательно изученный Сониным (1945) объект — мускулатура мочевого пузыря лягушки, реагирующая сокращением на раздражение обоих иннервационных приборов. Подобный же пример сократительного образования у млекопитающего был изучен в лабораториях акад. Л. А. Орбели Зимкиным и Лебединским (1936), исследовавшими сужение зрачка у кролика, наблюдаемое при раздражении афферентных волокон тройничного нерва. В этом случае наблюдается длительное и очень значительное сокращение элементов сфинктера, отдельные этапы протекания которого представлены на рис. 2.

В качестве третьего объекта может быть указана мускулатура мочевого пузыря кошки и собаки. На достаточном экспериментальном материале один из нас (Саввин) мог показать, что отчетливая сократительная реакция пузыря непосредственно на раздражение задних корешков у этих животных наблюдается относительно редко. Она

оказывается более отчетливо выраженной только после предварительной перерезки передних корешков (2 S—3 S); таким образом, эта сократительная структура обнаруживает известные отличия в своей реакции на раздражение афферентного нерва от типичной „переходной структуры“.

Цитированные выше данные Орбели и Фидельгольца делают несомненным отношение симпатической иннервации к реакции моторно-денервированной скелетной мышцы на раздражение афферентного нерва. Ниже приводится экспериментальный материал, доказывающий активность симпатической иннервации и в отношении реакции на раздражение чувствительного нерва „переходной стадии“, которой эта реакция свойственна в условиях естественных иннервационных отношений.

Объектом наших экспериментов служил зрачок кролика; задача опытов заключалась в изучении тех влияний, которые оказывает симпатическая иннервация на протекание сужения зрачка, вызванного раздражением афферентного нерва.



Рис. 2. Изменение просвета зрачка кролика под влиянием внутричерепной перерезки 1-й ветви V парн, по Magendie (опыт 18 V 1946). А — ширина зрачка до перерезки тройничного нерва (8 мм); Б — вслед за перерезкой и в течение следующих 15 мин. (2 мм); В — через 50 мин. после перерезки (7.5 мм). Представленные размеры фотоснимков зрачка по сравнению с оригиналом уменьшены на $\frac{1}{2}$.

При осуществлении этих опытов приходится преодолеть две методические трудности. Одна из них вытекает из необходимости для изучения взаимоотношений между двумя иннервационными системами осуществлять раздражение одного и того же нервного ствола (г. ophthalmicus). Как известно, симпатические волокна направляются к радужке, находясь в составе первой ветви, афферентные волокна которой суживают зрачок. Избежать это затруднение возможно, используя для симпатических и чувствительных волокон электрические раздражения разной частоты и силы.

Вторым источником затруднений является неизбежность отделения от височной кости, в области средней височной ямки, довольно плотно приращенной к ней твердой мозговой оболочки; уже одно это мероприятие может привести к некоторому повреждению нерва. Далее, активным в отношении сфинктера радужки является относительно ограниченное число волокон первой ветви (г. ophthalmicus), располагающихся у основания турецкого седла, в непосредственном соседстве с отводящим нервом. Для получения эффекта электрического раздражения необходимо ввести (вколоть) электроды именно в этот пучок волокон. Совершенно понятно, что даже тогда, когда электроды имеют минимальные размеры, таким введением их легко повредить указанные волокна. Несмотря на отмеченные трудности эксперимента, все же в большинстве наших опытов мы имели вполне надежные результаты электрического раздражения. При этом оказалось, что антидромное влияние афферентных волокон тройничного нерва отчетливо заметно при таких редких ритмах, которые неактивны в отношении симпатических волокон.

Эффект раздражения в этих случаях ограничивается только сужением зрачка (рис. 3, А, Б; табл. 1). При увеличении частоты сужение зрачка становится большим и к нему может присоединиться его более или менее длительное расширение.

Эффект раздражения симпатических волокон удается получать или при увеличении частоты действующих электрических стимулов, или же при увеличении напряжения. Результат увеличения числа стимулов при неизменном напряжении приведен на табл. 1 (второй столбец цифр) и рис. 3, А. Возможность получения симпатического эффекта за счет возрастания напряжения показана на табл. 2.

Таблица 1

Изменения диаметра зрачка кролика при электрическом раздражении (импульсами различной частоты) первой ветви тройничного нерва

Дата	Конденсаторные разряды		Индукционный ток
	от 2 до 5 в 1 сек.	от 3 до 20 в 1 сек.	
8 V {	1.5 V (2 в 1 сек.) 6—4—5	1.5 V (3 в 1 сек.) 5—7, 5—5	12 см 5—8—4—5
16 V {	6 V (5 в 1 сек.) 6—3, 5—6	4 V (20 в 1 сек.) 6—8—6	12 см (15 сек.) 6—8—1—6
15 VII {	3 V (2 в 1 сек.) • 6—3—6	3 V (4 в 1 сек.) 6—8—2—5	11 см (15 сек.) 6—8—1—6
22 X {	3 V (2 в 1 сек.) 2.5—1.5—3	4 V (20 в 1 сек.) 3—5—2—3	11 см (15 сек.) 2.5—4.5—1—2.5
29 X {	3 V (2 в 1 сек.) 5—6.5—5	6 V (16 в 1 сек.) 3—5—3	12 см (5 сек.) 6—10—3—5

Примечание. В верхней строчке результатов опыта даны: напряжение в V частота стимулов (в скобках), в графе „Индукционный ток“ — длительность раздражения (в скобках). В нижней строчке даны диаметры зрачка (в мм) до раздражения, во время и после прекращения раздражения.

Просмотр наших данных не оставляет сомнений в возможности раздельного получения тригеминальных и симпатических эффектов.¹ Следует только подчеркнуть, что использование с этой целью различных ритмов электрического раздражителя целесообразно только при условии применения пороговой величины электрического тока по отношению к афферентному нерву. Как видно из табл. 2, при редких ритмах (напр. 2 стимула в 1 сек.), но больших величинах напряжения можно наблюдать отчетливые симпатические эффекты в отношении зрачка. Совершенно понятно, что это обстоятельство отнюдь не препятствует

¹ Наши определения хронаксии постганглионарных симпатических волокон, имеющих в составе глазничной ветви тройничного нерва, дают величину порядка 1.4 σ приближающуюся к величине хронаксии антидромных влияний афферентных волокон (2.1 σ). Хронаксия преганглионарных симпатических волокон составляет, по нашим определениям (для того же объекта — движения зрачка), — в среднем 0.22 σ.

возможности разрешения интересующей нас задачи: сравнения эффектов раздражения одних только афферентных волокон или комбинации их влияния с воздействиями на радужку симпатических элементов. Сопоставляя данные об изменении диаметра зрачка под влиянием раздражения тройничного нерва в обоих случаях, мы получили определенные результаты, которые приведены на табл. 1.

Таблица 2

Изменение характера двигательной реакции зрачка в зависимости от увеличения напряжения

Дата	Конденсаторные разряды		
17 V	{ 2 V (2 в 1 сек.) 30 сек. 6.5—6—6	5 V (2 в 1 сек.) 30 сек. 6.0—6.5—6.0	6 V (2 в 1 сек.) 30 сек. 6.5, 9.5—7—6
24 V	{ 3 V (2 в 1 сек.) 30 сек. 5—3.5—5	4 V (2 в 1 сек.) 30 сек. 5.5—8—2.5—5	5 V (2 в 1 сек.) 30 сек. 5—8—2—5
22 X	{ 4 V (10 в 1 сек.) 30 сек. 3—1—3.5	6 V (10 в 1 сек.) 30 сек. 3.5—1.5—3.5	15 V (10 в 1 сек.) 30 сек. 3.5—5—2—3
30 X	{ 2 V (5 в 1 сек.) 30 сек. 7—4—7	4 V (5 в 1 сек.) 30 сек. 7—5—7	6 V (5 в 1 сек.) 30 сек. 7—9—5—7

Примечание. Обозначения те же, что и в табл. 1. Цифры, помещенные за скобками, — продолжительность электрического раздражения.

Первый ее столбец содержит цифры, показывающие максимальные размеры сужения зрачка при нанесении на первую ветвь раздражителей в редком ритме, т. е. при изолированном раздражении афферентных волокон. Второй столбец — максимальные величины имевших место колебаний размера зрачка при использовании более частых ритмов электрического раздражителя, т. е. при комбинированном раздражении афферентных и симпатических элементов. Третий столбец — эффекты, полученные при использовании в качестве раздражителя индукционного тока.

Сопоставляя результаты эксперимента, суммированные в первом и во втором столбцах, видно, что эффект комбинированного раздражения волокон обоих родов отличается в двух отношениях от результата изолированного раздражения афферентных волокон. Так, например, в опыте 8V видно, что при изолированном раздражении афферентных волокон максимальное сужение зрачка оказывается большим, чем при комбинированном раздражении афферентных и симпатических элементов (4 и 5 мм); еще отчетливее это заметно в опыте от 16V (3, 5 и 6 мм). С другой стороны, в опыте от 5VII имеется намек на обратный результат (3 и 2 мм), т. е. следует признать, что взаимоотношения между симпатическими и антидромными афферентными влияниями могут складываться и по типу конкуренции между ними. Это находит свое достаточно отчетливое выражение в опытах, результаты которых графически изображены на рис. 3, В и 4, Б. На них видно, что при увеличении частоты раздражающих стимулов симпатический эффект появляется, затем длительно поддерживается, тогда как тригеминальный эффект оказывается выраженным только в последствии раздражения.

Аналогичные данные обнаруживаются при использовании табл. 2. Просматривая цифры, характеризующие наибольшие в течение опыта изменения диаметра зрачка в ту и другую сторону, можно легко судить о наличии или отсутствии в данном эксперименте симпатического эффекта наряду с антидромным влиянием афферентного нерва. В опыте 24IV комбинация раздражения симпатических и афферентных волокон обусловила больший эффект сужения зрачка (второй столбец), чем изолированное раздражение чувствительных волокон (первый столбец); в опытах 22X и 30X—ограничила этот эффект. Тем самым можно говорить о наличии адаптационных воздействий, оказываемых симпатической иннервацией на отношение „переходного образования“ к антидромным влияниям афферентных нервов.

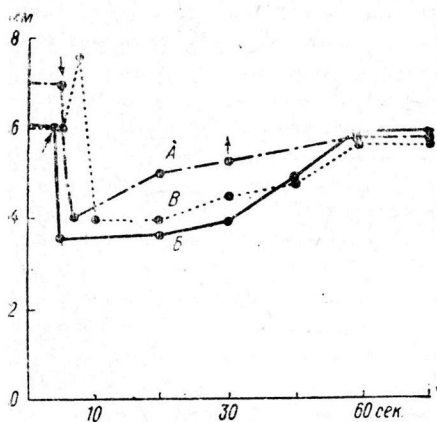


Рис. 3. А—характер течения сократительной реакции зрачка на раздражения 1-й ветви V пары конденсаторными разрядами в ритме 2 в 1 сек.; Б—то же при ритме 6 в 1 сек.; В—появление в начале раздражения быстро переходящего симпатического эффекта при ритме раздражения 15 в 1 сек.; ↓—момент начала; ↑—конец раздражения. По оси ординат—диаметр зрачка в миллиметрах.

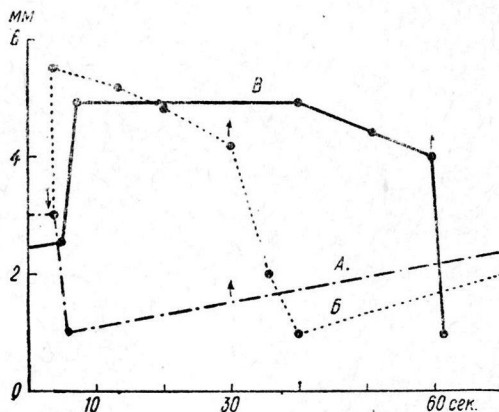


Рис. 4. А—сокращение сфинктера радужки на раздражение 1-й ветви V пары конденсаторными разрядами в ритме 10 в 1 сек.; Б—30 в 1 сек., симпатический эффект в течение всего времени раздражения, тригеминальный (сужение) вслед за прекращением раздражения; В—раздражение индукционным током в течение 60 сек. при расстоянии катушек 10 см; эффект аналогичен с Б ↓—момент начала; ↑—конец раздражения.

В таком случае следует считать несомненным, что адаптационные влияния симпатической иннервации обнаруживаются достаточно отчетливо в отношении тех уровней развития сократительных структур, которые были обозначены Л. А. Орбели как „переходные“.

Как уже указывалось выше, мышечные элементы стенки пузыря собаки и кошки обнаруживают в своем отношении к эффекту раздражения задних корешков известные отличия от „переходной структуры“, отчетливо реагируя сокращением в этом случае только после предварительной перерезки передних корешков. Отчетливый „тономоторный феномен“, полученный при такой подготовке, изображен на рис. 5, И. Присоединение раздражения симпатического нерва, точнее волокон, проходящих в составе подчревного нерва, обычно имеет своим результатом усиление сократительной реакции, возникающей в ответ на раздражение задних корешков (рис. 5, Л). В этом же эксперименте изолированное раздражение симпатических волокон оказалось мало эффективным (рис. 5, К).

4. Одним из заключительных этапов развития сократительного образования и иннервирующего его прибора является возникновение эффе-

рентного нервного аппарата, ограничивающего чувствительность к химическим раздражителям внутренней среды и активность афферентных влияний. Как хорошо известно, такой эфферентный нервный прибор может быть представлен парасимпатическими и анимальными элементами.

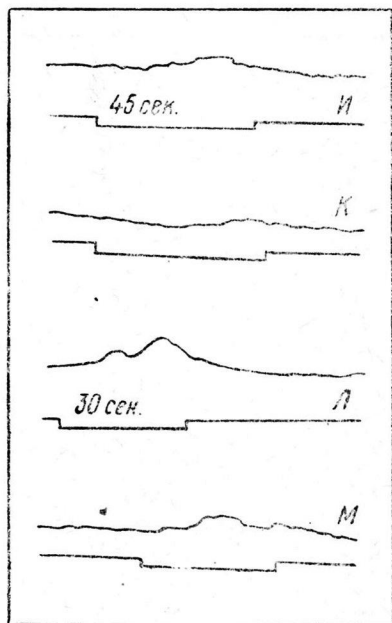


Рис. 5. И — сокращение мочевого пузыря собаки при раздражении 3-го левого заднего крестцового корешка на 8-й день после перерезки с той же стороны 2-го и 3-го передних крестцовых корешков конденсаторными разрядами большой емкости ($1 \mu F$) в редком ритме (15 в 1 сек.) в течение 45 сек., К — такое же раздражение подчревного нерва индукционным током в течение 45 сек. при расстоянии катушек 20 см; А — на одновременное раздражение 3-го заднего крестцового корешка конденсаторными разрядами и подчревного нерва индукционным током при расстоянии катушек 20 см в течение 30 сек. (заметно усиление „тономоторного феномена“ пузыря) М — раздражение того же 3-го заднего корешка через 5 мин. после предыдущего (эффект сокращения слабее, чем в случае А).

ется на закопченной поверхности кимографа и может быть измерено в сантиметрах расстояния от вершины роговицы. Специальное осветительное устройство обеспечивает постоянную освещенность объекта.

Определение функционального состояния цилиарной мышцы заключается в том, что наблюдатель приближает к глазу оптотип до того момента, когда только что перестает быть видимым перерыв кольца,

Согласно взглядам Л. А. Орбели, иннервационный прибор скелетной мышцы можно рассматривать как образование, развившееся из иннервации, первоначально построенной по типу парасимпатической нервной системы, постганглионарный нейрон которой превращается в концевую пластинку двигательного нерва, в результате чего формируется типичный для анимальной нервной системы одоневронный путь, связывающий центральную нервную систему с органом. Следовательно, парасимпатический и анимальный иннервационный приборы, согласно этой гипотезе, можно рассматривать как своего рода этапы развития иннервационных отношений.

В экспериментальной физиологии накопился достаточный материал, весьма убедительно говорящий об активности симпатической иннервации в отношении реакции сократительных структур на раздражение иннервирующего их парасимпатического нерва. В этом отношении весьма интересными объектами являются цилиарная мышца человека и мускулатура пузыря млекопитающих животных (кошка, собака).

Методика изучения величины напряжения, развиваемого цилиарной мышцей, заключается в использовании так называемого глазного эргографа. Прибор в модификации Зимкина, послуживший для интересующих нас исследований, состоит из вертикального стерженька, на котором укреплен оптотип (кольцо Ландольдта). Стержень соединен с кареткой, перемещающейся с минимальным трением по рельсе при помощи рукоятки, которую держит в своей руке наблюдатель, приближая оптотип к глазу или удаляя его от него. Голова испытуемого фиксирована; наблюдение ведется монокулярно. Положение оптотипа в каждый момент исследования отмеча-

что соответствует максимальному напряжению аккомодации и находит свое выражение в положении вершины pp_1 на кривой, приведенной на рис. 6. Затем наблюдатель удаляет оптотип от глаза до тех пор, пока перерыв вновь становится отчетливо видимым (точка pp_2 на кривой), после чего вновь приближает к глазу до момента нахождения точки pp_1 и т. д. Весь эксперимент продолжается 3—5 мин. Типичная кривая для эметропического глаза характеризуется тенденцией pp_1 несколько приближаться к глазу, как это и изображено на рисунке. Механизм

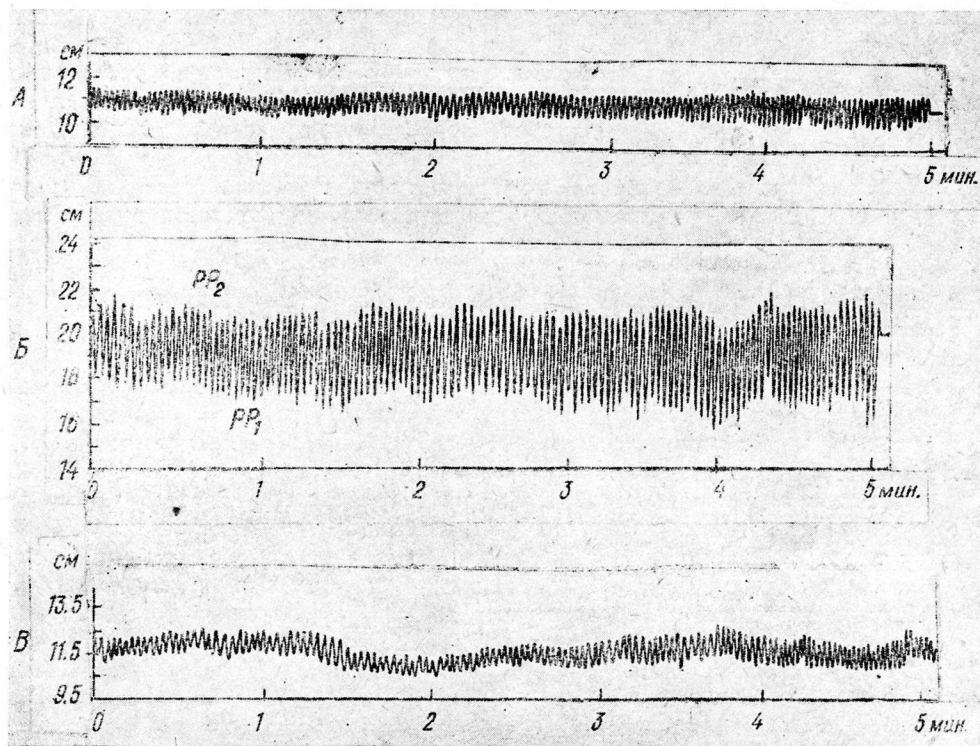


Рис. 6. Изменение величин напряжений, развиваемых аккомодационной мышцею под влиянием инъекции адреналина. А — исходная кривая; величина pp_1 — в начале опыта 10.75 см, в конце 9.7 см („реакция на нагрузку“; Б — то же через 12 мин. после подконъюнктивной инъекции 0.1 мл раствора адреналина (1:1000); В — то же через 45 мин. На оси ординат — расстояние от вершины роговицы в сантиметрах. Верхний зубец — pp_2 , нижний — pp_1 . Перед началом опыта — инстиляция 0.1% раствора дикаина. (По Шимховичу, 1941).

этого явления был разобран в работе Гисифинера и Зоной (1944), доказавших возможность рассматривать его как результат накопления ацетилхолина.

Первым исследованием, ставившим своей задачей изучение отношения симпатической иннервации к цилиарной мышце, была работа Зоной, которая воспользовалась методом, хорошо изученным в лабораториях Л. А. Орбели, — нанесением болевого раздражения (1938). При этом оказалось возможным наблюдать удаление от глаза pp_1 , особенно у лиц с гиперметропической реакцией. В следующем году, Гисифинер, инъцируя под конъюнктиву раствор адреналина, наблюдал в весьма отчетливой форме тот же феномен. Этот же вопрос с использованием

той же методики был предметом изучения Полнер (1946) в клинике Трона. Не менее убедительные данные в пользу признания влияний со стороны симпатической иннервации на аккомодационную мышцу были представлены Шимховичем (1941) из клиники проф. Поляка. Доказав предвзятительно отсутствие каких-либо влияний на процесс динамической аккомодации при применении дикаина, автор, применив это анестезирующее вещество, смог у большого числа лиц использовать инъекцию раствора адреналина и получить отчетливо выраженное удаление от глаза pp_1 . В полном соответствии с этим находятся данные Джаракьяна (1946), который обнаружил ускорение процесса расслабления аккомодационной мышцы после инъекции адреналина под конъюнктиву.

Нам кажется, что все эти факты позволяют решать в положительном смысле вопрос об активности симпатической иннервации в отношении цилиарной мышцы. В настоящее время могут быть даже сделаны известные выводы о ее физиологической природе.

Анализ приведенных данных показывает, что симпатическая иннервация ограничивает развиваемое цилиарною мышцею напряжение, т. е. изменяются условия реакции сократительного образования на воздействия, оказываемые на это напряжение со стороны функционального нерва, т. е. симпатическая иннервация выполняет типичную для нее адаптационно-трофическую функцию. Заслуживает внимания то обстоятельство, что, как это было показано в 20-х годах текущего столетия Л. А. Орбели и его учениками, для симпатического нерва, в отношении скелетной мышцы обнаруживающего влияния двоякого рода, т. е. повышающие и понижающие порог возбудимости, уменьшающие и увеличивающие развиваемое напряжение и т. д., наиболее типичными являются воздействия положительного характера (феномен Орбели — Гинединского). Цилиарная мышца, особенное во многих отношениях сократительное образование, испытывает адаптационно-трофические влияния только одного отрицательного знака. При этом, просматривая кривые, полученные Шимховичем, можно убедиться в том, что под влиянием инъекции адреналина не только отодвигается от глаза pp_1 , но и исчезает „реакция на нагрузку“.

Рассматривая „реакцию на нагрузку“ как результат накопления ацетилхолина, нельзя отказать себе в праве рассматривать воздействие симпатической иннервации на цилиарную мышцу как антихолинэргическое по своему механизму.

Не менее интересным объектом для получения ответа на интересующий нас вопрос об отношении симпатической иннервации к реакции сократительного субстрата на раздражение парасимпатического нерва является уже упоминавшаяся нами мускулатура мочевого пузыря собаки и кошки. Литературные данные и эксперименты одного из нас (Саввин) делают несомненным возможность самостоятельных влияний подчревного нерва на мышечные элементы пузыря. При комбинации раздражения передних корешков и подчревного нерва наблюдаются двоякого рода влияния: симпатическая иннервация или сенсibilизирует сократительный субстрат к парасимпатическим влияниям, или же, наоборот, ограничивает активность последних (рис. 7).

Приведенный пример можно считать одним из дополнительных данных к учению об адаптационно-трофических влияниях симпатической иннервации в отношении объекта, иннервируемого парасимпатической нервной системой.

5. Подводя итог приведенному материалу, можно сделать вывод о том, что симпатическая иннервация обнаруживает адаптационную функцию в отношении всех этапов развития сократительной структуры

и ее иннервационного прибора, намеченных Л. А. Орбели в его учении об эволюции нервно-мышечного аппарата; она может быть названа, поэтому, универсальной как в отношении территории своей активности, так и в отношении различных эволюционных формаций сократительных образований.

С этой точки зрения некоторый интерес представляют собою наблюдения, позволяющие сделать известные выводы о роли симпатической иннервации в самом процессе изменения функциональных свойств таких структур и, в частности, в процессе приобретения „функциональных“ свойств некоторых парасимпатических приборов. Пример такого рода отношений в недавнее время был изучен Бехтеевой.

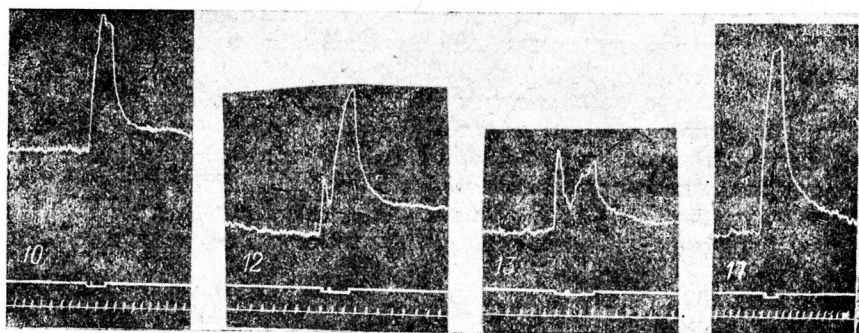


Рис. 7. Опыт 25 VI 1946. Кошка обездвижена кураре. Запись сокращений мочевого пузыря. Средняя линия — отметка раздражения; нижняя — время. 10 — изолированное раздражение подчревного нерва в течение 5 сек. после чего присоединено раздражение переднего корешка (2S); 12 — первоначально изолированное раздражение подчревного нерва в течение 10 сек., затем присоединяется раздражение переднего корешка; 13 — изолированное раздражение подчревного нерва 15 сек., после присоединяется раздражение переднего корешка; 17 — изолированное раздражение переднего корешка.

Перерезка внутри черепа у лягушки глазодвигательного нерва не влечет за собою изменения просвета зрачка: он не изменяет своего диаметра и при электрическом раздражении периферического конца перерезанного нерва.

Обычно наблюдаемые уменьшения просвета зрачка при действии света на глаз амфибий объясняются непосредственной реакцией сократительных образований радужки на свет; их световая чувствительность регулируется содержанием в крови меланофорного гормона гипофиза (Зимкина и Лебединский, 1941; Кольцова, 1946). В то же самое время известны факты, которые получили наименование „парадокса“ и заставляют предполагать наличие свойств функционального нерва у волокон глазодвигательного нерва амфибий. Эти наблюдения сводятся к следующим.

При экстирпации у лягушки на одной стороне симпатического ганглия второго нерва на стороне операции, естественно, наблюдается сужение зрачка. Если 4—5 дней спустя после этой операции удалить такой же ганглий на другой стороне, то, как правило, можно отметить весьма отчетливое, быстро развивающееся расширение зрачка на стороне первой операции, при узком зрачке на стороне свежей ганглиектомии. Такого рода „парадоксальные отношения“, обнаруженные впервые

Шапиловой (Schipiloff, 1866) и изученные в недавнее время Lánzsos (1936), сохраняются в течение нескольких дней.

Изучение феномена показало, что в основе его лежит расширение зрачка на стороне 1-й операции и сужение — на стороне 2-й операции.

Бехтеревой удалось обнаружить, что присоединение ко 2-й операции перерезки глазодвигательного нерва имеет своим результатом расширение сузившегося на стороне 2-й операции зрачка, т. е. показать наличие в этих условиях определенного рода функциональных влияний п. oculomotorii на сфинктер радужки. Но такая перерезка глазодвигательного нерва оказывает свое влияние на просвет зрачка только после предварительного лишения радужки симпатической иннервации.

Отсюда может быть сделан вывод о том, что симпатическая нервная система имеет отношение к проявлению функциональных свойств парасимпатической иннервации сократительных образований радужки, которой в обычных условиях не свойственны эти иннервационные влияния.

Заканчивая наш обзор, следует вспомнить, что объединение различного материала вокруг одной общей мысли — универсальности адаптационно-трофических влияний симпатической нервной системы — оказалось возможным при использовании современной теории физиологии. Она возникла на заре советской физиологии, используя и развивая эволюционное учение, вытекая из фактов и ведя к открытию новых.

Созданная Л. А. Орбели и разрабатываемая его школой эволюционная теория физиологии бесспорно представляет собою одно из замечательных и признанных достижений отечественной науки. Энергично культивируемая и в ряде других исследовательских центров Советского Союза, она, несомненно, определяет самостоятельное и успешное развитие советских исследований в области физиологии.

РЕЗЮМЕ

1. Основываясь на выдвигаемой Л. А. Орбели теории эволюции нервно-мышечного прибора, авторы поставили своей задачей представить краткий обзор фактов, полученных в лаборатории Л. А. Орбели и характеризующих отношение симпатической иннервации к сократительным образованиям, функциональные свойства которых характерны для различных уровней эволюционного развития.

2. Используя данные Джаракьяна, авторы демонстрируют возможность раздражением симпатического нерва „усилить“ проявления „автоматической деятельности“ моторно-денервированной мышцы языка лягушки, которая стимулируется языкоглоточным нервом.

3. В качестве примера „переходной формы“ нервно-мышечного прибора, для которой, по представлениям Л. А. Орбели, является типичным наличие способности реагировать на раздражение афферентного нерва, авторы воспользовались сфинктером зрачка кролика. На этом объекте ими показана адаптационная роль симпатической иннервации, изменяющей характер ответной реакции субстрата на раздражение афферентного нерва (глазничная ветвь тройничного нерва).

Орбели и Фидельгольц, Орбели и Гинединский обнаружили активность симпатической иннервации в отношении такой формы развития нервно-мышечного прибора, для которой характерна способность реагировать

сокращением только после предварительной моторной денервации (феномен Vulpian — Heidenhain). Авторы распространяют представления об активности симпатической иннервации в отношении аналогичного феномена: сократительной реакции мускулатуры мочевого пузыря (собаки и кошки) в ответ на раздражение задних корешков, возникновение которой облегчается предварительной перерезкой передних корешков.

4. Теория Л. А. Орбели предполагает возможным приобретение парасимпатическим иннервационным прибором особенностей, свойственных анимальному; эти два типа иннервационных структур можно рассматривать как своего рода этапы развития иннервационного прибора.

Феномен Орбели — Гинецянского демонстрирует отношение симпатической иннервации к сократительному образованию, иннервирующемуся анимальным нервом. В дополнение к многочисленным фактам, говорящим о наличии влияния симпатической иннервации на сократительные образования, имеющие парасимпатическую иннервацию, авторы сообщают новые данные об аккомодационной мышце человека и мускулатуре мочевого пузыря собаки и кошки. Адреналин уменьшает напряжение, развиваемое цилиарной мышцей при произвольном осуществлении акта аккомодации.

Раздражение подчревного нерва усиливает или ограничивает сокращение мускулатуры мочевого пузыря, вызываемое воздействием на передние крестцовые корешки (2S—3S).

5. Используя данные Бехтеревой, анализировавшей происхождение „парадоксального“ сужения зрачка (Schipiloff, Länzos), авторы рассматривают это явление как указание на роль симпатической иннервации в проявлении функциональных свойств глазодвигательного нерва в отношении сфинктера радужки лягушки.

6. Суммируя материалы статьи, авторы подчеркивают „универсальность“ симпатической иннервации в смысле ее активности в отношении различных этапов эволюционного развития нервно-мышечного прибора.

ЛИТЕРАТУРА

- Барсегян Р. О., Физиолог. журн. СССР, 20, 321, 1936.
Гинецянский А. Г. и Л. А. Орбели, Русск. физиолог. журн., 10, 55, 1927.
Гисифинер В. С., А. В. Зонова и А. В. Лебединский, Пробл. Физиолог. опт., 2, 183, 1944.
Джаракьян Т. К., Тр. ВМА им. С. М. Кирова, 37, 27, 1946; 42, 1947. (В печати).
Зимкин Н. В. и А. В. Лебединский, Сб. тр., посв. В. Н. Долганову, изд. ВМА, 143, 1936; Тр. ВМА им. С. М. Кирова, 34, 136, 1941.
Зимкина А. М. и А. В. Лебединский, Журн. общ. биол., 6, 305, 1945.
Кольцова М. М., Физиолог. журн. СССР, 32, 621, 1946.
Орбели Л. А. и Д. Г. Фидельгольд, Русск. физиолог. журн., 10, 33, 1927.
Орбели Л. А., Изв. Научн. инст. им. П. Ф. Лесгафта, 6, 187, 1923; Лекции по физиологии нервной системы. 3-ье изд., 1933; Тр. Физиолог. инст. им. И. П. Павлова АН СССР, 1, 3, 1945.
Полнер, Пробл. физиолог. опт., 3, 166, 1946.
Саввин Н. Г. Тр. ВМА им. С. М. Кирова, 42, 1947. (В печати).
Сонин В. Р., Тр. Физиолог. инст. им. И. П. Павлова АН СССР, 1, 12, 1945.

Тонких А. В., Русск. физиолог. журн., 7, 31, 1925.

Худорожева А. Т., цит. по Сонину (1945).

Шимхович И. С. Динамическая аккомодация. Дисс. ВМА, 1941.

Lánczos A, Pflüg. Arch., 238, 1936.

Schipiloff E., Pflüg. Arch., 38, 219, 1886.

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ И ХИМИЧЕСКИЙ ФАКТОРЫ В ПРОЦЕССЕ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО ПРОВЕДЕНИЯ

А. Г. Гинецинский

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

Поступило 15 VII 1947

Когда в 1936 г., непосредственно вслед за опубликованием первых экспериментальных данных об участии химического фактора в нервно-мышечном соединении, Laricque (1936) высказал предположение о возможности трактовать медиаторное действие ацетилхолина в электрофизиологических терминах, Dale не принял компромисса, предложенного ему электрофизиологами. Он полагал лишь, что „новую теорию Laricque следует приветствовать, поскольку она делает факты приемлемыми для тех, кто посвятил свою жизнь исследователя анализу передачи возбуждения электрическим путем, и позволяет признать существенную функцию ацетилхолина без немедленного насилия над основаниями его убеждений и учения“ (Dale, 1936).

С тех пор прошло 11 лет интенсивных исследований и энергичных дискуссий, посвященных проблеме синаптического проведения. В ходе этой дискуссии никак нельзя было игнорировать ни полную очевидность того, что и химическая и биоэлектрическая теории, каждая в отдельности, обладают обширным экспериментальным материалом, ни того, что ни одна из точек зрения не может претендовать на исключительное объяснение механизма синаптической передачи, не учитывая точных данных конкурирующей теории.

Естественным следствием такого положения явилось представление, которое не видит необходимости рассматривать ток действия и медиатор как конкурентов за право обладания процессом синаптического проведения, но делает попытку объединить биоэлектрический и химический факторы в систему, обусловленную особенностями нервно-мышечного соединения.

Существенные данные в этом отношении были получены прежде всего при исследовании электрической реакции мышц, отравленных эзеринном, исходным для которых явился своеобразный феномен, отмеченный при электрографическом анализе пессимальной реакции. Гинецинский и Михельсон (1935) показали, что наиболее характерным признаком электрической реакции при развитии пессимального состояния является стойкая электроотрицательность невральнй области, существующая весь период раздражения и длящаяся более 0.1 сек. после его прекращения. Демонстративный пример такой реакции дает опыт, изображенный на рис. 1. Электрограммы данного опыта сняты через промежуток в 2 мин. На первое раздражение мышца реагировала оптимальной реакцией. На второе же раздражение, при тех же условиях, реакция

приобрела пессимальный характер. При этом возникла и стойкая электроотрицательность, характеризующая пессимум. Следует отметить, что это исследование было опубликовано еще до того, как химическая теория приобрела права гражданства в нервно-мышечной физиологии. Соответственно этому авторы трактовали свой материал, оставаясь в сфере чисто электрофизиологических представлений. Однако и тогда они уже были вынуждены подчеркнуть, что „стойкая негативность должна рассматриваться не как видоизменение акционного потенциала, но как самостоятельный феномен“.

Однако в ближайшие 2—3 года появились новые возможности для объяснения механизма пессимальной реакции. В ряде исследований было

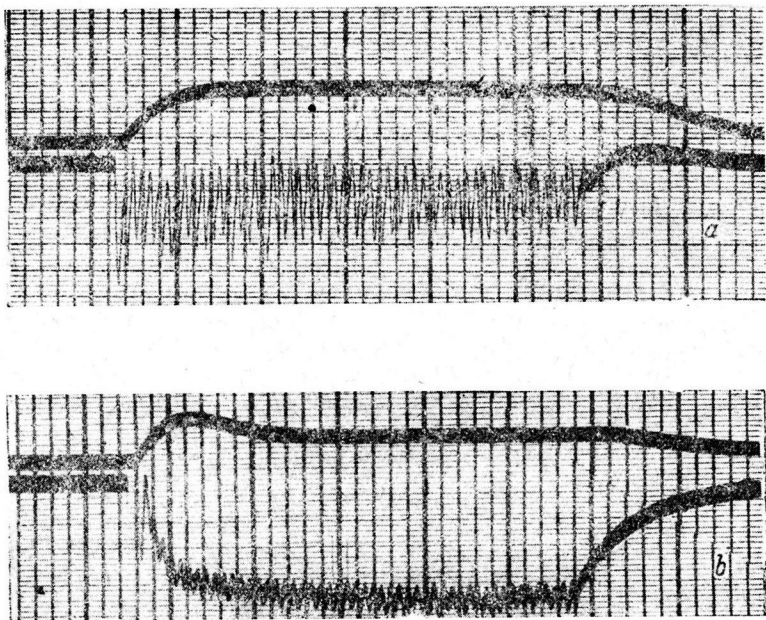


Рис. 1. Оптимальная (а) и пессимальная (б) реакции *m. sartorii* лягушки при одинаковых условиях раздражения. Ритм—100 в 1 сек. Регистрация струнным гальванометром. Монофазное отведение от невральнй области. Электроотрицательность — смещение струны вниз.

установлено, что отравление эзерином, инактивирующим холинэстеразу, создает условия, при которых пессимальное торможение возникает уже при относительно редких ритмах раздражения. С этой точки зрения следовало ожидать, что и стойкая негативность, обнаруженная как постоянный компонент пессимальной реакции, должна быть особенно резко выражена после отравления эзерином. Именно в этом направлении и изменяется электрическая реакция эзеринизированных мышц. Нефазовая негативность не только приобретает значительно большую амплитуду и длительность, но появляется уже при раздражении в ритме 25 в 1 сек. При ритме же 100 в 1 сек. прогрессирующая электроотрицательность, как видно на рис. 2, становится преобладающим компонентом электрограммы. Через 2 сек. после прекращения раздражения она все составляет около 20% от максимальной величины потенциала действия.

Это чрезвычайное преобладание неосциллирующей фазы в условиях отравления эзерином дало авторам основание присоединиться к предположению о том, что механизм действия ацетилхолина заключается в его способности деполяризовать рецептивную субстанцию мышечного волокна (Гинецинский и Михельсон, 1938).

Представление о том, что отражаемый местной электрической реакцией локальный процесс, вызываемый химическим возбуждением, лежит в основе медиаторного принципа передачи, получило дальнейшее подтверждение при исследовании кураризованных мышц.

Отравление нервно-мышечного препарата до полной потери непрямой возбудимости не влечет за собой исчезновения электрической активности. Потенциал действия в этой стадии кураризации хотя и оказывается резко уменьшенным по величине, не превышая по амплитуде одного милливольт, но все же существует значительный период времени, исчезая лишь при глубокой степени отравления (Гинецинский и Михельсон, 1935).

Соответствующие данные иллюстрируются опытом, изображенным на рис. 3. Авторы на основании анализа полученных кривых пришли к заключению, что причина реакции и ее возрастание в зависимости от ритма лежат в каком-то местном процессе в нервной области, интенсивность которого зависит от ритма раздражения. Если в 1935 г. обнаруженный феномен не мог быть интерпретирован с большей определенностью, то такая возможность возникла через несколько лет в связи с успехами химической теории. Уточнилось и представление о механизме курарного отравления, которое в свете этой теории естественно было рассматривать как потерю чувствительности кураризованной рецептивной субстанции к медиатору нервного импульса. В соответствии с этим электрическая реакция при непрямом раздражении кураризованной мышцы была вновь исследована в условиях одновременного отравления мышцы эзерином (Гинецинский и Ченыкаева, 1940). При этом было обнаружено, что под влиянием эзерина происходит отчетливо возрастание реакции (рис. 4).

Таким образом, в цитированных исследованиях наиболее важные для химической теории соотношения между эзерином, кураре и ацетилхолином были рассмотрены с электрофизиологической точки зрения. Наиболее существенным выводом такого рассмотрения явилось признание

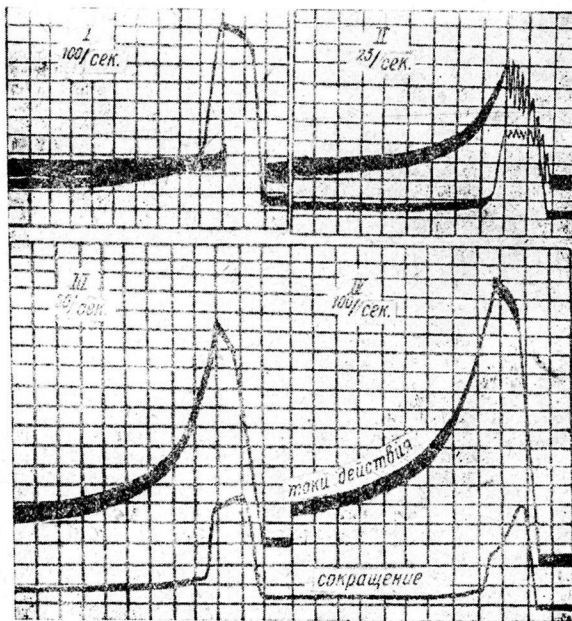


Рис. 2. Влияние эзерина на электрическую реакцию мышц. Регистрация струнным гальванометром. Вертикальные линии отмечают 0.2 сек. I — нормальная мышца; ритм раздражения — 100 в 1 сек.; II — эзеринизованная мышца; ритм — 25 в 1 сек.; III — то же; ритм — 50 в 1 сек.; IV — то же; ритм — 100 в 1 сек.

факта деполяризующего действия ацетилхолина и наличия местного процесса в рецептивной субстанции как неизбежного условия для передачи импульса с нервного волокна на мышечное.

Одновременно местный процесс в нервно-мышечном синапсе становится в центре внимания и зарубежных физиологов.

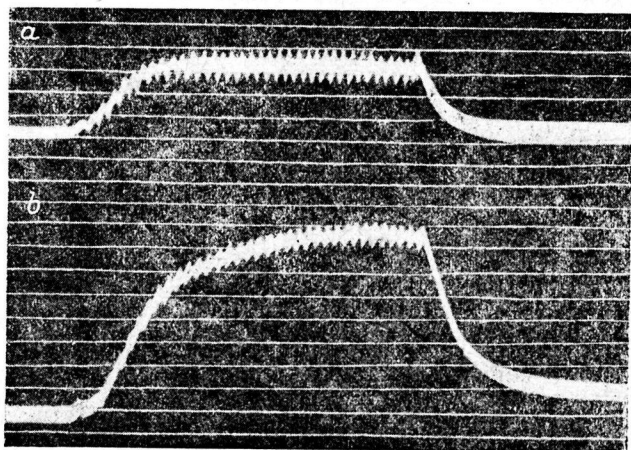


Рис. 3. Электрическая реакция кураризованной мышцы на раздражение с нерва через 1 ч. 10 м. после полной потери непрямой возбудимости. Регистрация струнным гальванометром. Монофазное отведение от невралгической области. Читать справа налево.

a — ритм — 100 в 1 сек.; *b* — ритм — 50 в 1 сек.

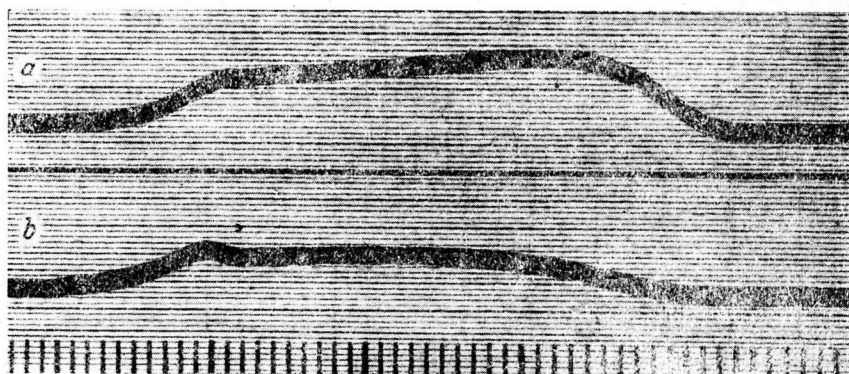


Рис. 4. Влияние эзерина на электрическую реакцию кураризованной мышцы. Ритм раздражения — 100 в 1 сек. Читать слева направо. *a* — до отравления эзерином; *b* — после отравления эзерином.

Данные Гинецинского и Михельсон в отношении электрической активности кураризованной мышцы были подтверждены в иных методических условиях регистрации (Görfert и Schaefer, 1937).

Вместе с тем устанавливается, что местный процесс в невралгической области мышцы может быть обнаружен как начальное звено каждого тока действия, вызываемого непрямым раздражением. Феномен этот обсуждается с точки зрения химической и электрической теории синаптической передачи, и авторы полагают, что „до тех пор пока электри-

ческие представления столь совершенно объясняют количественные соотношения, электрофизиология будет предпочитать электрическую гипотезу". Это предпочтение электрической теории кажется авторам особенно обоснованным, после того как они сделали попытку исследовать „Endplattenstrom“ в условиях эзеринового отравления. При этом не только не было обнаружено усиления или удлинения местного процесса в концевой пластинке, но, напротив того, эзерин оказал угнетающее действие (Schäfer и Haass, 1939).

Это расхождение в экспериментальных результатах отечественных и немецких авторов весьма вероятно может быть объяснено неадекватными условиями для отравления эзерином, которым следовали Schäfer и Haass. Эзеринизацию они производили путем подкожной инъекции. Известно, что при таком способе воздействия эзерин у лягушек почти не оказывает влияния на тканевую холинэстеразу (Plattner, 1932), тогда как Гинецинский и Ченыкаева (1940) экспериментировали на изолированном нервно-мышечном препарате, выдерживаемом длительный период времени в растворе яда соответствующей концентрации.

Проблема значения местного процесса в рецептивной субстанции для синаптической передачи и отношения этого процесса к эзерину и кураре с большим методическим совершенством была изучена в лаборатории Eccles. Целью этих исследований была тонкая количественная оценка электрических явлений, происходящих в нервно-мышечном соединении в процессе прохождения нервного импульса. Авторы стремились изучить эти явления в наиболее неосложненном виде и соответственно этому разработали приемы, которыми удалось преодолеть основное затруднение для точного анализа электрической характеристики местного процесса в синаптической передаче — взаимодействие процессов в соседних мышечных волокнах, в которые нервные окончания вступают на различных уровнях. При обычном способе отведения, потенциал любого участка мышцы представляет собой сумму рассеянных во времени и в пространстве потенциалов значительного количества элементов. Оценка одиночного акта синаптического проведения в одном мышечном волокне, даже и в наиболее просто устроенной мышце, как *m. sartorius*, с параллельным ходом волокон, при отведении от целой мышцы, представляет не меньшие затруднения, чем анализ элементарного акта проведения возбуждения в сердце, входящего в суммарную электрокардиограмму.

Это затруднение было частично преодолено путем выпрепаровывания отдельных полосок мышцы, в которых места вхождения нервов в мышечные волокна находятся на одном уровне. В наиболее же отчетливой форме вся проблема могла быть представлена после того, как в качестве экспериментального объекта был предложен одиночный нервно-мышечный препарат (Kuffler, 1942).

При этих условиях было установлено, что каждый нервный импульс вызывает потенциал действия, состоящий из двух компонентов. Первый компонент, в случае точного отведения от нервно-мышечного синапса, составляет 90% общей величины отклонения. Второй, малый компонент, несколько отставлен от первого, вследствие чего кривая образует небольшой перелом. При передвижении электрода на 80 μ , и в особенности на 230 μ , от концевой пластинки, амплитуда первого компонента уменьшается за счет соответствующего роста второго компонента.

Второй компонент, очевидно, представляет собой обычный ток действия, связанный с распространением волны возбуждения. За это говорит его двухфазный характер и то обстоятельство, что, по мере удаления от места возникновения возбуждения, его амплитуда остается неизменной, но скрытый период растет. Так, при смещении отводящего электрода

от концевой пластинки на 230 μ , скрытый период возрастает на 0.3 τ , что соответствует распространению возбуждения со скоростью 2 м в 1 сек. Что же касается первого компонента, то с удалением отводящего электрода от концевой пластинки его скрытый период остается без изменений, амплитуда же резко уменьшается. Эти признаки с несомненностью свидетельствуют, что причиной первого компонента является потенциал, генерируемый в месте вхождения нерва. Его локальный характер обнаруживается в электротоническом декременте, вследствие которого потенциал полностью затухает на протяжении примерно 500 μ .

Если в цитированных выше опытах Гинецинского с сотрудниками наличие местного процесса и значение ацетилхолина для его возникновения можно было только предполагать на основании специфического отношения потенциалов, отводимых от невральнй области, к эзерину и кураре, то Kuffler уже смог с полным правом утверждать, что потенциал концевой пластинки есть нормальный компонент в процессе синаптической передачи. Именно этот потенциал является ответственным за возникновение распространяющейся волны возбуждения по мышечному волокну в ответ на нервный импульс.

Опыты с кураризацией одиночного нервно-мышечного препарата позволили еще в большей степени уточнить характеристику местного потенциала. Влияние прогрессирующего отравления кураре проявляется в значительном уменьшении местного электрического процесса. Распространяющийся же потенциал действия сохраняет свою полную амплитуду вплоть до того момента, когда наступает курарный блок. В этот момент от места вхождения нерва все еще отводится местный потенциал, который оказывается однако уменьшенным до $\frac{1}{3}$ своего первоначального значения. Очевидно, что именно эту локализованную реакцию и описали Гинецинский и Михельсон, исследуя электрограмму отравленной кураре мышцы. Очевидно, что, как это и предполагалось на основании их опытов, причина курарного блока лежит в уменьшении деполяризующего эффекта нервного импульса в условиях курарного отравления. Из опытов Kuffler следует, что деполяризация должна уменьшиться примерно на 70%, прежде чем местный процесс перестанет достигать пороговой величины, необходимой для возникновения распространяющейся волны возбуждения. В нормальных условиях потенциал пластинки достигает 100 mV, т. е. имеет ту же величину, что и пик распространяющегося тока действия. Пороговая же величина, еще способная вызвать волну возбуждения, лежит, повидимому, около 30 mV.

Аргументация химической теории была бы неполной, если бы не было сделано попытки установить прямую причину местной деполяризации в рецептивной субстанции мышечного волокна. Поэтому на сцену снова выступает эзерин, на этот раз, однако, уже не в руках адептов его антихолинэстеразного эффекта, но в руках недавних противников и эзериновой аргументации и химической теории вообще. Электрофизиологический анализ синаптической передачи достиг в этот период такой точности, что все хитроумные сомнения, высказанные в свое время по поводу химической теории, оказались парализованными тем простым фактом, что в условиях эзеринового отравления „потенциал концевой пластинки“ значительно возрастает по амплитуде и длительности (Eccles, Katz и Kuffler, 1942).

В более точных условиях эксперимента был подтвержден и описанный Гинецинским и Ченькаевой факт возрастания под влиянием эзерина электрической реакции кураризованной мышцы, а вместе с тем и сделанные ими выводы.

В пользу ацетилхолиновой природы синаптической передачи говорят и опыты, анализирующие причины уменьшения индуктивного сопроти-

вления невралной области в период существования местного процесса (Katz, 1942).

Наконец, местную деполяризацию в рецептивной зоне мышечного волокна удалось прямо воспроизвести путем нанесения микрокапель раствора ацетилхолина (Kuffler, 1943).

Несомненно, что самый феномен локальной деполяризации в синапсе в равной степени может быть обусловлен как химическим воздействием, так и электрическим раздражением. Достаточно вспомнить опыты Hodgkin (1934), который обнаружил на раздражающих электродах в нервном стволе местный процесс, не подчиняющийся закону „все или ничего“, процесс, заведомо обусловленный электрическим воздействием. Однако, с другой стороны, столь же очевидно, что при исследовании распространяющейся волны возбуждения в нерве электрическая реакция не включает в себе компонента, который мог бы быть аналогизирован с местным процессом на электродах или в нервно-мышечном синапсе. Поэтому при всех обстоятельствах следует признать, что синаптическая передача основана на особых свойствах рецептивной субстанции, проявляющейся не только в ее специфической чувствительности к ацетилхолину, но и в ее неспособности пропустить электрическую волну без специальной местной деполяризации, начинающей новый цикл электрических изменений в мышечном волокне.

Именно в этом и заключается существенное значение приведенного выше фактического материала для химической теории. Он доказывает, что в синаптической передаче не имеет места непрерывный и стереотипный ход электрических явлений так, как это установлено для мышечного или нервного волокна, и так, как этого требует ортодоксальная электрическая теория, постулирующая, что ток действия нерва непосредственно возбуждает мышцу.

Таким образом, серия экспериментов, предпринятая, вслед за исследованиями советских физиологов, лабораторией Eccles, наиболее последовательного противника медиаторного принципа в синаптической передаче, представила и наиболее убедительные с электрофизиологической точки зрения факты в пользу химической теории. Подтвердив в более тонких, чем у предшествовавших авторов, опытах наличие местного процесса в рецептивной субстанции в период курарного блока и увеличение амплитуды и длительности этого процесса под влиянием эзерина, Eccles все же первоначально полагал, что „вопрос о том, является ли потенциал концевой пластинки существенным звеном в нормальном цикле явлений, остается нерешенным“ (Eccles, Katz и Kuffler, 1941). Однако уже в следующем году этот вопрос решается в утвердительном смысле, и окончательный вывод о природе этого потенциала формулируется следующим образом: „Наблюдаемые эффекты кураре и эзерина не противоречат гипотезе, что ацетилхолин является ответственным за все местные изменения потенциала, порождаемые нервным импульсом“ (Eccles, Katz и Kuffler, 1942). Значение рассматриваемых работ заключается, однако, не в этом выводе, который не явился новым не только в своей теоретической, но даже и в фактической части. Значение этих исследований состоит в том, что химическая теория заговорила в них на изысканном электрофизиологическом диалекте, убедительном и для представителей классической нервно-мышечной физиологии.

Eccles, один из наиболее убежденных противников медиаторного принципа, последовательный представитель биофизического направления в нервно-мышечной физиологии, вынужден был признать значимость хеморецепции мышечного волокна в процессе синаптического проведения. Но, одновременно с этим, биохимик и один из наиболее крайних последователей химической теории — Nachmansohn, весьма далеко стоя-

щий от специальных проблем нервно-мышечной физиологии, делает попытку ликвидировать не только медиаторный принцип, но и самое понятие о специфической хеморецепции (Nachmansohn, 1946).

На основании изучения холинэстеразной активности периферических нервных волокон и распределения фермента в пределах аксона, он приходит к предположению, что освобождение и гидролиз ацетилхолина является исключительно внутриклеточным процессом, который происходит вдоль внутренней поверхности нейрона, процессом непосредственно связанным с возникновением биоэлектрических явлений. Если химическая теория предполагает выделение ацетилхолина нервными окончаниями и рассматривает это вещество как „нейрогуморальный“ или „синаптический“ передатчик, новая точка зрения Nachmansohn возвращает всю проблему на старые позиции. Открываемый после раздражения нервов в перфузионной жидкости ацетилхолин рассматривается лишь как проявление недостаточной активности гидролизующего фермента, в силу которой часть возникшего внутри аксона вещества преодолевает ферментативный барьер и оказывается снаружи. Физиологическое значение освобождаемого ацетилхолина отрицается. Передатчиком импульса и в нервном стволе и в синапсе снова признается только ток действия. Роль ацетилхолина ограничивается его деполяризующим влиянием на нервное волокно. Зато генерирование биотока ставится в полную зависимость от холинэргического процесса.

Оценивая эту гипотезу Nachmansohn, следует отметить полное игнорирование ею всех приведенных выше данных об особенностях электрической реакции в нервно-мышечном соединении. Она игнорирует далее и весь материал экспериментальной фармакологии, свидетельствующий об избирательной чувствительности синаптических образований к химическим веществам, тот материал, который и послужил причиной возникновения самой идеи о химическом факторе в проведении возбуждения.

Доказательства этой гипотезы основаны не на прямых экспериментах, а преимущественно на исследовании ферментативной активности экстрактов из нервной ткани. Тем не менее, она заслуживает внимания, поскольку она подчеркивает физиологическое значение ацетилхолина в пределах нервного волокна, тогда как ортодоксальная теория имела в виду только нервные окончания, рассматривая их как своеобразную железу, секретирующую медиатор.

Эта положительная сторона рассматриваемой гипотезы отнюдь не является новой. Ей предшествуют исследования советских физиологов, установивших значение ацетилхолина для нервного ствола (Бабский, Зубков) и для функции мышечной ткани (Гинединский с сотрудниками, Жуков). Работы, опубликованные в отечественной литературе на протяжении последнего десятилетия, уже вполне отчетливо свидетельствуют о том, что физиологическая роль ацетилхолина не исчерпывается медиаторной функцией, которая явилась предметом исключительного внимания зарубежной физиологии.

Таким образом, наиболее характерным для современного положения теории о химическом факторе в процессе проведения возбуждения является сближение биохимических и биофизических представлений. Далеко не все стороны проблемы становятся в должной мере ясными; подвергается сомнению и самый принцип химической медиации, уже не на основании электрофизиологических, но биохимических соображений; однако вряд ли можно сомневаться в том, что появление ацетилхолина является важнейшим звеном в процессе возбуждения и в связи этого вещества с биоэлектрическими феноменами.

В связи с этим дискуссия между химической и электрической теориями утрачивает свою остроту.

Химическая теория не потеряла своих позиций, обогатив свою, преимущественно фармакологическую аргументацию данными точного электрофизиологического эксперимента. Электрической теории приходится отказаться от представления о единообразной электрической волне, пробегающей к мышце через нервные окончания, получив взамен новое электрофизиологическое понятие о местном процессе в рецептивной субстанции, производимом химическим раздражителем. Вместе с тем, исследователям нервно-мышечной физиологии отнюдь не пришлось подвергнуться „насилию над основаниями их убеждения и учения“, как это казалось неизбежным в начальный период становления химической теории. Химическая теория естественно вливается в электрофизиологию, не нарушая ни одного из ее принципиальных построений и открывая новые возможности в изучении нервно-мышечной функции.

ЛИТЕРАТУРА

- Гинецинский А. Г. и Н. И. Михельсон, Физиолог. журн. СССР, 19, 968, 1935; 19, 980, 1935; Бюлл. эксп. биол. и мед., 5, 390, 1938.
 Гинецинский А. Г. и Е. Ю. Ченякаева, Физиолог. журн. СССР, 28, 29, 1940.
 Dale H., Cold Spring Harb. Symp., 6, 149, 1936.
 Eccles, Katz a. Kuffler, Biol. Symp., 3, 349, 1941; J. Neurophysiol., 5, 211, 1942.
 Göpfert u. Schafer, Pflüg. Arch., 239, 597, 1937.
 Katz, J. Neurophysiol., 5, 169, 1942.
 Kuffler, J. Neurophysiol., 5, 18, 1942; 6, 99, 1943.
 Lapicque L., Cold Spring Harb. Symp., 6, 147, 1936.
 Nachmansohn. Currents in Biochemical Research, 335, 1936.
 Plattner, Pflüg. Arch., 230, 705, 1932.
 Schaefer a. Haass, Pflüg. Arch., 242, 364, 1939.

Страница 772

ВЛИЯНИЕ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТА И ПРОДУКТОВ ЕГО РАСЩЕПЛЕНИЯ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МЫШЦЫ К АЦЕТИЛХОЛИНУ И ХОЛИНУ

Е. Б. Бабский и П. Ф. Минаев

Физиологическая лаборатория Института биологической и медицинской химии
Академии Медицинских Наук СССР

Поступило 20 XII 1946

Для понимания механизма передачи нервного импульса является важным изучить взаимодействие между ацетилхолином и симпатиком, образующимися в синапсах, и продуктами обмена клеток и тканей, деятельность которых изменяется под влиянием этих медиаторов. Изучение этого взаимодействия может с новой стороны объяснить функциональные взаимосвязи, существующие между нервным импульсом и деятельностью эффекторного органа. В частности, хорошо известная каждому физиологу изменчивость эффекта раздражения различных нервов в зависимости от состояния эффекторного органа может быть понята при исследовании взаимодействия медиатора нервного импульса и продуктов обмена, образующихся в иннервируемых клетках. В этой связи особый интерес представляет вопрос о функциональном взаимодействии между ацетилхолином, образующимся в синапсе при его возбуждении, и аденозинтрифосфорной кислотой, освобождающейся в мышце при ее сокращении. Первые указания по этому поводу были даны в коротком сообщении Buchthal и Kahlson (1944), которые в экспериментах на кошках нашли, что внутриартериальная инъекция 5 микрограмм ацетилхолина после предварительной инъекции аденозинтрифосфорной кислоты вызывает мышечное сокращение большей продолжительности и более высокого напряжения. Этот факт свидетельствует о том, что аденозинтрифосфорная кислота сенсibiliзирует мышцу по отношению к ацетилхолину.

Вскоре после опубликования работы Buchthal и Kahlson мы в совершенно иной постановке эксперимента столкнулись с сенсibiliзирующим по отношению к ацетилхолину действием на мышцу аденозинтрифосфорной кислоты. Уже после появления в печати предварительных сообщений об этих наших исследованиях (Бабский, Кореневская и Минаев, 1945; Минаев, 1946) появилась работа Torda и Wolff (1946), в которой сообщаются результаты, совпадающие с нашими. Так же, как и мы, Torda и Wolff нашли, что при совместном воздействии на прямую мышцу живота лягушки аденозинтрифосфорной кислоты и ацетилхолина наблюдается более сильное сокращение, чем при воздействии одного раствора ацетилхолина. Путь анализа этого факта, проведенный нами и Torda и Wolff, как это бывает при параллельном и независимом изучении разными исследователями одного и того же вопроса, частично совпадает, частично же расходится.

Со времени опубликования первых наших сообщений нами получен ряд новых фактов. В связи с этим, задачей настоящей статьи является изложить несколько более подробно, чем в предварительных сообщениях, полученный нами ранее фактический материал о взаимодействии аденозинтрифосфорной кислоты и ацетилхолина и добавить к нему наши новые данные.

МЕТОДИКА

Наши эксперименты были произведены над прямой мышцей живота лягушки и спинной мышцей пиявки. Отпрепарованная мышца помещалась в сосудик емкостью в 5—6 мл, наполненный рингеровским раствором следующего состава: NaCl 6.5 г, KCl 0.14 г, CaCl_2 0.06—0.1 г, NaHCO_3 0.1 г, дистиллированной воды 1 л.

Мышца пиявки во всех опытах, а мышца лягушки не во всех опытах подвергались эзеринизации. Концентрация эзерина в растворе составляла обычно $1 \cdot 10^{-5}$.

Испытания ацетилхолина или исследуемых веществ производились на мышце пиявки каждые 10—15 мин., на прямой мышце живота лягушки — каждые 5 мин. К испытанию действия аденозинтрифосфорной кислоты или ее продуктов распада мы приступали только лишь после того, как устанавливался постоянный фон мышечных сокращений в ответ на воздействие раствором ацетилхолина или холина, т. е. лишь при условии, что 3—5 сокращений при вливании в сосудик определенного раствора ацетилхолина или холина имели одну и ту же высоту. Сокращения регистрировались на очень медленно двигавшемся или на остановленном и передвигающемся от руки, после каждой записи мышечного сокращения, барабане кимографа. Сокращения прямой мышцы живота лягушки записывались в течение 2 мин. После каждого испытания действия ацетилхолина или исследуемого вещества мышца трижды промывалась рингеровским раствором.

При исследованиях на спинной мышце пиявки мы пользовались препаратом ацетилхолинхлорида в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ — $2 \cdot 10^{-8}$. В опытах на прямой мышце живота лягушки мы применяли ацетилхолинхлорид в концентрации $2 \cdot 10^{-6}$ — $2 \cdot 10^{-7}$ или холинхлорид в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ — $5 \cdot 10^{-4}$.

Нами было исследовано влияние на ацетилхолиновое мышечное сокращение препаратов натриевых солей аденозинтрифосфорной, аденозиндифосфорной, адениловой, инозиновой, пирофосфорной и ортофосфорной кислот и аденозина. pH всех исследованных растворов был равен 7.3.

Препараты аденозинтрифосфата были получены, по методу Needham, в виде бариевой соли из мышц кролика или собаки; степень чистоты препаратов достигала 86—90%. В начале работы мы пользовались препаратами аденозинтрифосфорной кислоты, предоставленными нам В. А. Энгельгардтом; в дальнейшем мы получали препараты аденозинтрифосфата сами по указанному методу.

Препарат аденозиндифосфата, также в виде бариевой соли, был получен по методу Любимовой и Певзнер (1941) из аденозинтрифосфата путем воздействия на него очищенных препаратов миокина.

Мышечная адениловая кислота, полученная по методу Остерна, и аденозин, приготовленный путем действия фосфатазы на нуклеотид, были предоставлены нам акад. Я. О. Парнасом.

Исследованный нами препарат инозиновой кислоты был получен нами от Я. Х. Тораккулова, который выделил по методу Остерна инозиновую кислоту в виде бариевой соли из мышечного экстракта.

Во всех препаратах, полученных в виде бариевых солей, барий перед их применением замещался натрием.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

А. Влияние аденозинтрифосфата на вызываемое ацетилхолином мышечное сокращение

Натриевая соль аденозинтрифосфорной кислоты применялась нами в опытах с прямой мышцей живота лягушки в концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ — $1 \cdot 10^{-7}$, а в опытах со спинной мышцей пиявки в концентрации $2 \cdot 10^{-4}$ — $1 \cdot 10^{-6}$. В указанных концентрациях аденозинтрифосфат в наших опытах не вызывал сокращения прямой мышцы живота лягушки; мышца же пиявки реагировала часто сокращением на погружение

ее в раствор аденозинтрифосфата при концентрации его $2 \cdot 10^{-4}$ — $5 \cdot 10^{-5}$. Сократительный эффект под влиянием аденозинтрифосфата наблюдался только на таких препаратах спинной мышцы пиявки, которые обладали достаточно высокой реактивностью и отвечали на ацетилхолин при концентрации его в растворе $1 \cdot 10^{-8}$ — $2 \cdot 10^{-8}$.

Характерной реакцией, наблюдавшейся после погружения и спинной мышцы пиявки и прямой мышцы живота лягушки в раствор аденозинтрифосфата, является повышенная чувствительность исследуемой мышцы к ацетилхолину. Эта повышенная чувствительность мышцы к ацетилхолину возникала независимо от того, вызывал ли аденозинтрифосфат сокращение исследуемой мышцы, или не вызывал. Так, если после установления постоянного фона мышечных сокращений в ответ на ацетилхолин в сосудик с мышцей влить раствор аденозинтрифосфата и вслед за тем хорошо промыть мышцу, то два-три повторных применения ацетилхолина сопровождаются увеличенными мышечными сокращениями по сравнению с наблюдавшимися до воздействия аденозинтрифосфата. Вызванная воздействием аденозинтрифосфата повышенная чувствительность мышцы к ацетилхолину сохранялась в течение многих минут,

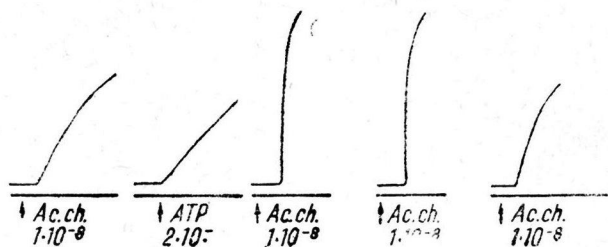
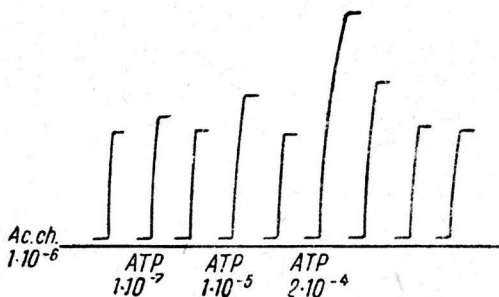


Рис. 1. Реакция спинной мышцы пиявки на аденозинтрифосфат (ATP) и ацетилхолин (Ac. ch.). Концентрации исследованных веществ отмечены внизу под кривыми.

и лишь после многократного промывания исследуемой мышцы рингеровским раствором сократительный эффект в ответ на ацетилхолин становился равным тому, который наблюдался до воздействия аденозинтрифосфата. Таким образом, под влиянием аденозинтрифосфата наблюдалась сенсбилизация мышцы к ацетилхолину.

Реакция мышцы пиявки на аденозинтрифосфат и увеличение под его влиянием ацетилхолинового сокращения иллюстрируется микрограммами, представленными на рис. 1.

Рис. 2. Реакция прямой мышцы живота лягушки на ацетилхолин (Ac. ch.), примененный отдельно или совместно с аденозинтрифосфатом (ATP). Концентрации веществ указаны на рисунке.



Сенсбилизующее действие аденозинтрифосфата на мышцу обнаруживается особенно отчетливо, если аденозинтрифосфат и ацетилхолин действовали одновременно. Подобные эксперименты были проведены на прямой мышце живота лягушки, которая не реагировала сокращением на применявшиеся нами концентрации аденозинтрифосфата. Небольшое, но вполне отчетливое увеличение вызываемых ацетилхолином сокращений происходило при добавлении к раствору ацетилхолина натриевой соли аденозинтрифосфорной кислоты в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$. При повышении концентрации аденозинтрифосфата наблюдалось прогрессирующее усиление мышечных сокращений в ответ на воздействие ацетилхолина (рис. 2). Под влиянием аденозинтрифосфата в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ —

$2 \cdot 10^{-4}$ вызываемые ацетилхолином сокращения прямой мышцы живота увеличивались в $2-2\frac{1}{2}$ раза.

Б. действие аденозинтрифосфата на чувствительность мышцы к ацетилхолину при разных концентрациях ионов калия, кальция и магния

Особая серия наших экспериментов была посвящена исследованию сократительного ответа при воздействии аденозинтрифосфата и ацетилхолина в условиях измененного ионного состава среды, в которой находилась мышца. Основанием для постановки этих экспериментов послужили данные о влиянии ионов калия, кальция и магния на активность аденозинтрифосфатазы и сократительные свойства миофибрилл. Согласно данным Любимовой и Певзнер (1941), Bailey (1942), Mehl и Sexton (1943), Banga и Szent-Györgyi (1943), ионы Ca , активируя аденозинтрифосфатазу, усиливают расщепление аденозинтрифосфорной кислоты, а ионы K и Mg , парализуя аденозинтрифосфатазу, препятствуют ее расщеплению. С другой стороны, работами Szent-Györgyi (1942, 1945) и Erdős (1942) показано, что ионы Ca тормозят сокращение миофибрилл, вызванное аденозинтрифосфорной кислотой в присутствии KCl , а ионы K или Mg усиливают сокращения этих нитей.

В целях исследования влияния измененной ионной среды мы применяли рингеровский раствор с увеличенным содержанием или CaCl_2 (до 0,3 г на 1 л) или KCl (до 0,28 г на 1 л). В части опытов к нормальному рингеровскому раствору добавляли MgCl_2 (0,1 г на 1 л). В одном и том же опыте сопоставлялась сократительная реакция на воздействие аденозинтрифосфата или ацетилхолина при погружении мышцы в раствор различного ионного состава.

Опыты дали совершенно единообразные результаты. Ионы K и Mg несколько усиливали сокращение мышцы пиявки при воздействии аденозинтрифосфата. Усиливалось также потенцирующее действие последнего на чувствительность мышцы лягушки или пиявки к ацетилхолину. При увеличенном содержании ионов K или наличии ионов Mg реакция на ацетилхолин после применения аденозинтрифосфата или при одновременном воздействии этих веществ оказывалась значительно усиленной. При этом повышенная чувствительность к ацетилхолину сохранялась дольше, чем при погружении мышцы в нормальный рингеровский раствор.

Обратный эффект наблюдался под влиянием ионов Ca . При увеличении их содержания в растворе аденозинтрифосфат не вызывал сокращения мышцы пиявки. Потенцирования, иначе говоря, сенсibilизации мышцы к ацетилхолину также не наблюдалось и выявлялось противоположное сенсibilизации явление: понижение чувствительности мышцы по отношению к ацетилхолину. В присутствии увеличенного содержания ионов кальция по сравнению с обычным рингеровским раствором применение аденозинтрифосфата вызывало резкое понижение высоты сокращений исследуемых мышц пиявки и лягушки в ответ на ацетилхолин. Это понижение реактивности мышцы по отношению к ацетилхолину часто сохранялось в течение многих минут, несмотря на многократные промывания мышцы рингеровским раствором.

Для иллюстрации эффектов, наблюдающихся при комбинированном действии аденозинтрифосфата, ацетилхолина и ионов калия или кальция приведены на рис. 3 кимограммы, полученные в одном из типичных опытов на мышце пиявки.

В. Влияние аденозинтрифосфата на чувствительность мышц к холину

Эта серия экспериментов была проведена на прямой мышце живота лягушки. Некоторые мышцы вовсе не реагировали на погружение их в раствор холинхлорида в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ — $5 \cdot 10^{-4}$. Другие же отвечали небольшим сокращением. Погружение мышцы в раствор аденозинтрифосфата в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ — $5 \cdot 10^{-4}$, не вызывая сокращения мышцы, создавало, вместе с тем, состояние повышенной ее чувствительности к холину. После воздействия на мышцу раствора аденозинтрифосфата холин вызывал значительно большее сокращение, чем до применения аденозинтрифосфата. Повышение чувствительности мышцы к холину можно было обнаружить даже после длительного и многократного промывания ее рингеровским раствором.

Особенно резко выражена сенсibilизация мышцы к холину при одновременном действии аденозинтрифосфата и холина. При этом необходимая для выявления эффекта концентрация аденозинтрифосфата может быть равна $1 \cdot 10^{-4}$ — $1 \cdot 10^{-6}$. Как видно из миограмм, приведенных в верхней части рис. 4, при комбинированном действии на мышцу растворов аденозинтрифосфата и холина мышечное сокращение значительно выше, чем при действии только раствора холина. Сопоставление эффектов разных концентраций аденозинтрифосфата показало, что сенсibilизирующее к холину действие этого вещества на мышцу тем значительнее, чем выше его концентрация. При погружении мышцы в раствор холинхлорида и аденозинтрифосфата в концентрации $2 \cdot 10^{-5}$ сокращение мышцы в опыте, миограмма которого представлена на рис. 4, на 80% выше, а при погружении мышцы в раствор холинхлорида и аденозинтрифосфата в концентрации $2 \cdot 10^{-4}$ сокращение на 105% выше, чем при действии одного холинхлорида.

Характер сенсibilизирующего действия аденозинтрифосфата на мышцу совершенно идентичен при применении как ацетилхолина, так и холина (рис. 4).

Опыты с применением холина можно рассматривать как доказательство того, что исследуемое нами явление не связано с парализацией

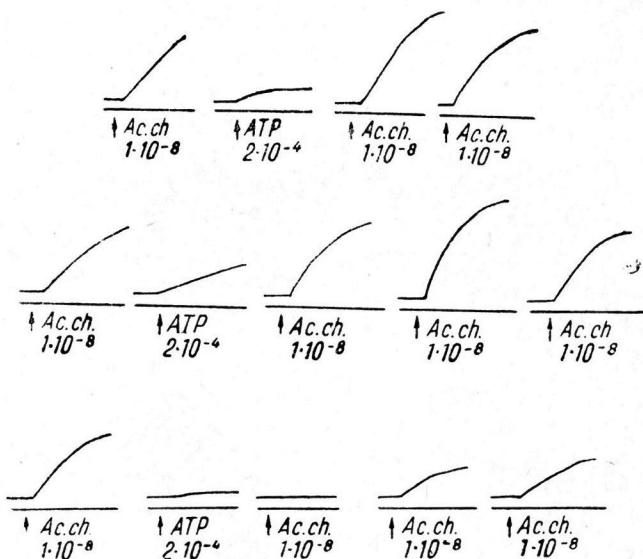


Рис. 3. Реакция спинной мышцы лягушки на аденозинтрифосфат (ATP) и ацетилхолин (Ac. ch.) при разной концентрации ионов в растворе. Верхний ряд миограмм получен при погружении мышцы в нормальный рингеровский раствор. Средний ряд миограмм получен при погружении мышцы в рингеровский раствор с увеличенным вдвое содержанием ионов хлористого калия. Нижний ряд миограмм получен при погружении мышцы в рингеровский раствор с повышенным втрое содержанием хлористого кальция. Концентрации веществ указаны под миограммами.

холинэстеразы. В самом деле, если бы действие аденозинтрифосфата сводилось к угнетению холинэстеразы, то в этом случае не должна была бы происходить сенсibilизация мышцы по отношению к холинхлориду.

Г. Влияние на чувствительность мышцы к ацетилхолину продуктов распада аденозинтрифосфорной кислоты

Для установления специфичности сенсibilизирующего действия на мышцу аденозинтрифосфорной кислоты мы исследовали влияние ряда продуктов ее распада: аденозидифосфата, адениловой кислоты, аденозина, инозиновой кислоты, пирофосфата и ортофосфата. Все эти опыты были проведены на прямой мышце живота лягушки.

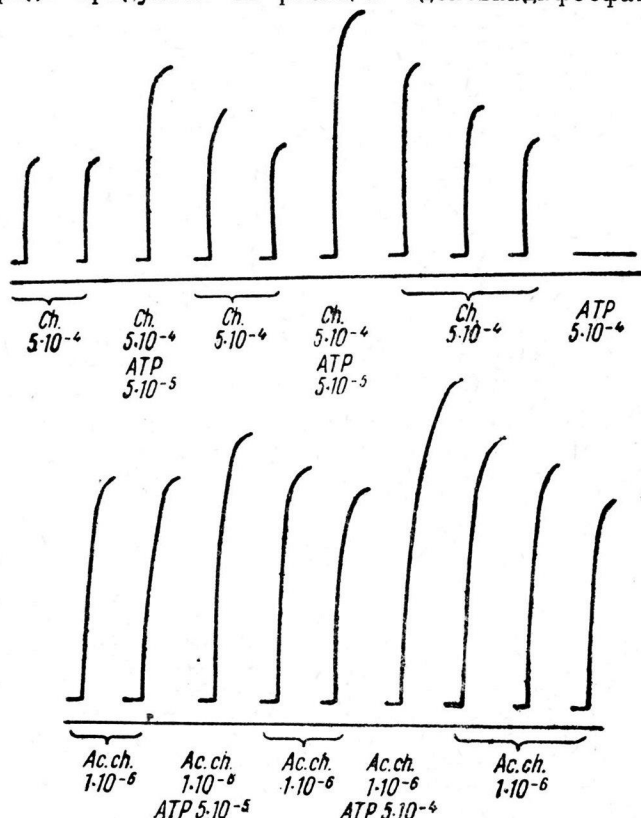


Рис. 4. Реакция прямой мышцы живота лягушки на холин (верхний ряд миограмм) и ацетилхолин (нижний ряд миограмм), примененные отдельно или совместно с аденозинтрифосфатом (АТФ). Концентрации веществ указаны под миограммами.

рый и оказывает свойственный ему сенсibilизирующий эффект.

Нейтрализованная NaOH адениловая кислота в концентрациях $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-5}$ не действовала вовсе на вызываемое ацетилхолином сокращение прямой мышцы живота лягушки. В концентрациях 1 — $5 \cdot 10^{-4}$ адениловая кислота вызывала небольшое (на 7 — 12%) увеличение мышечных сокращений в ответ на воздействие растворов ацетилхолинхлорида. Иногда, однако, адениловая кислота даже в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ не оказывала никакого сенсibilизирующего действия на мышцу.

Аденозин, натриевая соль инозиновой кислоты, натрий-пирофосфат и натрий-ортофосфат в концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$ — $5 \cdot 10^{-4}$ не повышали вызванных ацетилхолином мышечных сокращений. Проведенные нами

Натриевая соль аденозиндифосфорной кислоты оказывала такое же сенсibilизирующее влияние на мышцу по отношению к ацетилхолину, как и аденозинтрифосфат. Высоты мышечных сокращений при добавлении к раствору ацетилхолинхлорида аденозиндифосфата увеличивались в такой же степени, как и при добавлении аденозинтрифосфата в равной концентрации (рис. 5). Возможно, что эффект аденозиндифосфата обусловлен тем, что это вещество в мышце превращается достаточно быстро в аденозинтрифосфат, кото-

опыты, таким образом, показывают, что резко выраженный сенсibili-зирующий мышцу по отношению к ацетилхолину эффект свойствен лишь аденозинтрифосфату и аденозиндифосфату. Адениловая кислота и другие продукты расщепления аденозинтрифосфорной кислоты не обладают таким действием на мышцу.

Все исследованные нами продукты распада аденозинтрифосфата: аденозиндифосфат, адениловая кислота, аденозин, инозиновая кислота, пирофосфат и ортофосфат, при воздействии ими на прямую мышцу живота без ацетилхолина, в применявшихся нами концентрациях не вызывали сокращения. Эффект некоторых из этих веществ проявлялся только в изменении чувствительности мышцы к ацетилхолину.

Особую серию экспериментов мы провели с комбинированным действием на прямую мышцу живота лягушки нескольких продуктов расщепления аденозинтрифосфата. При этом были получены вполне отчетливые и постоянные результаты. Совместное применение ацетилхолинхлорида, адениловой кислоты и пирофосфата в концентрации $1-5 \cdot 10^{-4}$ вызывало значительное усиление сокращения мышцы. В то время как добавление к раствору ацетилхолина адениловой кислоты в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ вызывало лишь небольшое увеличение мышечного сокращения, а доба-

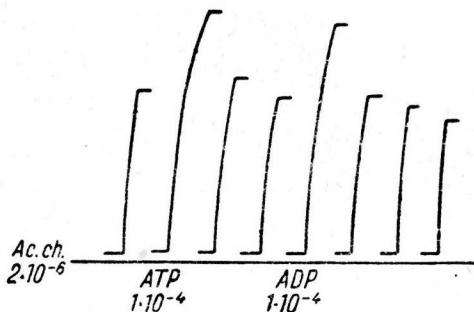


Рис. 5. Сенсibiliзирующий мышцу по отношению к ацетилхолину (Ac. ch.) эффект аденозинтрифосфата (ATP) и аденозиндифосфата (ADP). Концентрации веществ указаны на рисунке.

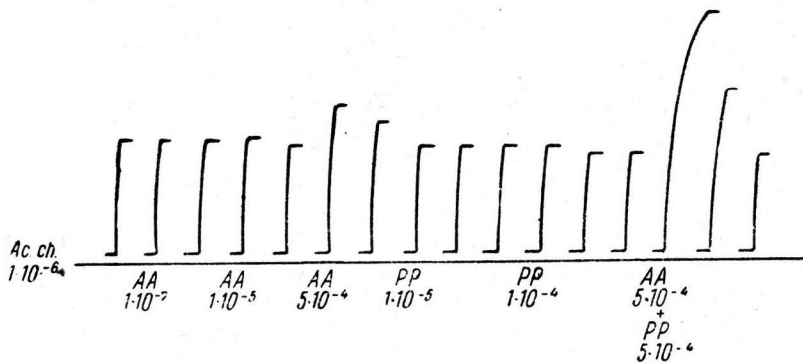


Рис. 6. Влияние на чувствительность прямой мышцы живота лягушки к ацетилхолину (Ac. ch.) отдельного применения адениловой кислоты (AA) и пирофосфата (PP) и совместного применения адениловой кислоты и пирофосфата (AA+PP). Исследованные вещества применяются в комбинации с ацетилхолином. Концентрации указаны на рисунке.

вление пирофосфата в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ не оказывало никакого влияния на высоту сокращения, одновременное воздействие адениловой кислоты и пирофосфата в тех же концентрациях резко увеличивало вызываемое ацетилхолином сокращение (рис. 6). Сенсibiliзирующий мышцу эффект одновременного воздействия адениловой кислоты и пирофосфата часто приближался к эффекту, наблюдавшемуся под влиянием аденозинтрифосфата.

При комбинированном воздействии на мышцу адениловой кислоты и ортофосфата не происходило увеличения вызванных ацетилхолином

мышечных сокращений: их высота не превышала той, которая наблюдалась при добавлении к раствору ацетилхолина одной только адениловой кислоты.

При комбинированном воздействии на мышцу аденозина с пиро- или ортофосфатом не происходило увеличения мышечных сокращений в ответ на воздействие ацетилхолина. При одновременном же добавлении к раствору ацетилхолина, инозиновой кислоты и пирофосфата в концентрациях $1-5 \cdot 10^{-4}$ наблюдалось небольшое увеличение мышечных сокращений (рис. 7). Сенсibiliзирующий по отношению к ацетилхолину эффект совместного применения инозиновой кислоты и пиро-

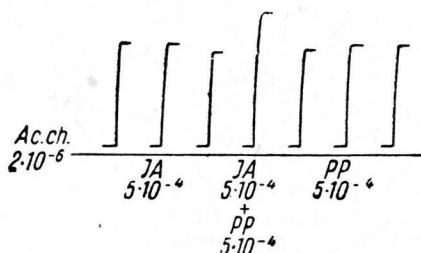


Рис. 7. Влияние на чувствительность прямой мышцы живота лягушки к ацетилхолину (Ac. ch.) отдельного применения инозиновой кислоты (IA) и пирофосфата (PP), и совместного применения инозиновой кислоты и пирофосфата (IA+PP). Исследованные вещества испытывались в комбинации с ацетилхолином. Концентрации указаны на рисунке.

фосфата значительно слабее, чем эффект совместного действия адениловой кислоты и пирофосфата. Инозиновая кислота совместно с ортофосфатом вовсе не оказывает сенсibiliзирующего действия на мышцу.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сообщенные выше факты показывают, что из всех исследованных нами продуктов мышечного обмена максимальным сенсibiliзирующим по отношению к ацетилхолину действием на мышцу обладают натриевые соли аденозинтрифосфорной и аденозиндифосфорной кислот. Адениловая, т. е. аденозинмонофосфорная, кислота обладает значительно более слабым сенсibiliзирующим действием, чем указанные соединения. Аденозин, натриевая соль инозиновой кислоты, натрий-пирофосфат и натрий-ортофосфат не обладают сенсibiliзирующим к ацетилхолину действием на мышцу. Из этих фактов кажется правомерным вывод, что сенсibilизация мышцы связана с наличием в молекуле органического вещества одной или нескольких фосфатных групп. В пользу этого заключения, кроме приведенных фактов, свидетельствуют также следующие данные. Torda и Wolff (1946), а также и мы, в еще неопубликованной работе, наблюдали повышение чувствительности мышцы к ацетилхолину под влиянием креатинфосфата, которое, однако, значительно уступает сенсibiliзирующему действию аденозинтрифосфата и аденозиндифосфата. Далее, Torda и Wolff видели сенсibiliзирующее действие на мышцу гексозодифосфата. Дефосфорилированные продукты распада этих соединений (креатин, гексоза) не изменяют чувстви-

ности мышц к ацетилхолину. В этой связи сошлемся еще на то, что, исследуя действие на мышцу фосфорилированных производных тиамин, мы (Бабский и Минаев, 1947) установили, что тиаминдифосфат как в малых, так и в больших концентрациях, повышает чувствительность мышцы к ацетилхолину. В отличие от такого действия тиаминдифосфата, лишенный фосфатных групп тиамин и тиаминмонофосфат повышают чувствительность мышцы к ацетилхолину только в малых концентрациях, в больших же концентрациях эти вещества понижают мышечные сокращения, вызванные ацетилхолином. Таким образом, сенсбилизация мышцы к ацетилхолину, возможно, является характерным свойством полифосфорных органических соединений. В этом может заключаться еще одна, до сих пор неизвестная, роль этих функционально важных продуктов обмена веществ.

Механизм сенсбилизующего по отношению к ацетилхолину действия на мышцу аденозинтрифосфата и других полифосфорных соединений остается пока неясным. В настоящее время мы располагаем в основном лишь данными, позволяющими исключить несколько теоретически возможных механизмов действия аденозинтрифосфата, которые можно было бы предположительно считать ответственными за наблюдавшееся в наших опытах увеличение мышечных сокращений, вызванных ацетилхолином.

Так, наши данные показывают, что сенсбилизующее к ацетилхолину действие аденозинтрифосфата и аденозиндифосфата не может быть сведено к угнетению холинэстеразы. Сенсбилизующее действие этих веществ полностью сохраняется и даже усиливается после эзеринизации мышцы, когда холинэстераза в ней полностью парализована. Далее серьезным аргументом против возможности объяснения сенсбилизующего эффекта парализацией холинэстеразы можно считать тот факт, что аденозинтрифосфат повышает чувствительность мышцы не только к ацетилхолину, но и к холину. В увеличении реакции мышцы на воздействие холина холинэстераза не может иметь значения.

Сенсбилизующее действие аденозинтрифосфата не зависит от процессов гликолиза. Torda и Wolff и, независимо от них, сотрудник нашей лаборатории Беккер установили, что сенсбилизация мышцы по отношению к ацетилхолину сохраняется после отравления мышцы моноодуксусной кислотой.

Повышение чувствительности мышцы к ацетилхолину под влиянием аденозинтрифосфорной кислоты и других изученных нами соединений нельзя свести к синтезу ацетилхолина в мышечной ткани под влиянием аденозинтрифосфата. Таким образом, можно было бы объяснить сенсбилизацию мышцы по отношению к холину; однако так нельзя объяснить повышения чувствительности к ацетилхолину, применявшемуся нами в концентрациях, вызывавших значительное сокращение. В этих опытах в растворе, в который была погружена мышца, не содержалось веществ (холина и ацетата), необходимых для синтеза ацетилхолина, а их образование путем расщепления введенного ацетилхолина было подавлено эзеринем.

В применявшихся нами концентрациях аденозинтрифосфат не вызывал сокращения мышцы, но усиливал в 2—3 раза мышечное сокращение, вызванное ацетилхолином. Если бы эффект аденозинтрифосфата сводился к синтезу ацетилхолина за счет имеющихся в мышечной ткани необходимых для этого продуктов, то в этом случае аденозинтрифосфат (в тех концентрациях, в которых он сенсбилизует мышцу) вызывал бы заметное сокращение и при отсутствии в окружающем мышцу растворе ацетилхолина, за счет образования последнего в мышце. В действительности этого, однако, не происходит. Далее необходимо указать, что,

по данным Nachmansohn и его сотрудников, мышечная ткань бедна ферментом, синтезирующим ацетилхолин. Наконец, как показали в цитированной работе Torda и Wolff, увеличение вызванного ацетилхолином мышечного сокращения под влиянием аденозинтрифосфата происходит даже при применении таких больших концентраций ацетилхолина (1:50 000), которые вызывают максимальное сокращение. Добавление ацетилхолина при этом уже не сопровождается увеличением мышечного сокращения. Отсюда становится совершенно ясным, что синтез ацетилхолина не может иметь значения в возникновении интересующего нас явления.

Хотя полученные нами данные и не могут быть объяснены синтезом ацетилхолина в мышце, они, однако, имеют существенное значение для оценки ряда новых исследований, посвященных синтезу ацетилхолина (Nachmansohn и John, 1944, 1945; Nachmansohn, John и Waelsch, 1943; Nachmansohn и Machado, 1943; Nachmansohn и Rothenberg, 1945; Nachmansohn, John и Berman, 1946; Feldberg и Mann, 1945, 1946). Синтез ацетилхолина осуществляется, по мнению цитируемых авторов, под влиянием содержащегося в нервной ткани фермента — холинацетилазы из холина и ацетата в присутствии аденозинтрифосфорной кислоты. Роль последней заключается в том, что она доставляет энергию, необходимую для синтеза ацетилхолина.

Для суждения о ферментативном синтезе ацетилхолина Nachmansohn и его сотрудники, и Feldberg и Mann приготавливали раствор, содержащий холин, ацетат, аденозинтрифосфат, эзерин (для парализации холинэстеразы), флюорид (для парализации аденозинтрифосфатазы) и гомогенизированную эмульсию мозга. После инкубации этого раствора при температуре 37° испытывалось его действие на прямую мышцу живота лягушки. По интенсивности сокращения этой мышцы судили о ферментативном синтезе ацетилхолина. Для этой цели авторы сопоставляли эффекты смеси всех перечисленных веществ с эффектом контрольного раствора, содержавшего только ацетилхолин. Этим путем определялось количество синтезированного ацетилхолина.

Nachmansohn с сотрудниками и Feldberg и Mann не обратили внимания на сенсibilизирующее влияние аденозинтрифосфата и не учитывали его в своих расчетах синтезированного ацетилхолина. Поэтому полученные авторами результаты, как мы отмечали ранее (Babsky и Minajev, 1946), не могут быть признаны вполне достоверными. В своих опытах Nachmansohn и Feldberg и Mann имели дело не только с ферментативным синтезом ацетилхолина но и с сенсibilизирующим по отношению к холину действием аденозинтрифосфата на мышцу. Поэтому определение количества синтезированного ацетилхолина в опытах цитируемых авторов является неточным.

Не делая в данное время категорического заключения об ошибочности основного вывода, к которому пришли Nachmansohn и его сотрудники, а также Feldberg и Mann, относительно участия аденозинтрифосфата в синтезе ацетилхолина, мы все же должны указать, что наши данные заставляют с большой осторожностью отнестись к выводам и количественным расчетам упомянутых исследователей.

Продолжая обсуждение полученных в нашей работе фактов, следует поставить вопрос о возможном происхождении сенсibilизирующего эффекта, возникающего или значительно усиливающегося при комбинированном действии на мышцу адениловой или инозиновой кислоты и пирофосфата. Ответ на этот вопрос в настоящее время нам не вполне ясен. Прежде всего при попытке ответа на этот вопрос следует подчеркнуть факт, хорошо согласующийся с современными биохимическими представлениями и обнаружившийся в наших опытах, что пирофосфат, а не ортофосфат способствует выявлению физиологического эффекта. Воз-

можно, что для сенсibilизации мышцы по отношению к ацетилхолину необходимо одновременное присутствие адениловой (или также инозиновой) кислоты и пирофосфата. В случае правильности этого предположения, сенсibilизирующее действие аденозинтрифосфата объясняется его расщеплением и освобождением адениловой кислоты и пирофосфата, своим совместным присутствием оказывающих влияние на вызываемое ацетилхолином сокращение. Возможно однако, что при совместном действии на мышцу адениловой (а также и инозиновой) кислоты и пирофосфата в мышце происходит синтез аденозинтри- или аденозиндифосфата (или, соответственно, инозинтрифосфата), которые и оказывают сенсibilизирующее влияние на мышцу. Выяснение того, какое из этих предположений является правильным, должно явиться задачей дальнейших физиологических и биохимических исследований. Некоторое значение для решения этого вопроса и для анализа механизма сенсibilизирующего действия аденозинтрифосфорной кислоты могут иметь результаты экспериментов с комбинированным действием на мышцу аденозинтрифосфата, ацетилхолина и ионов калия, кальция и магния.

Ионы кальция, активирующие аденозинтрифосфатазу, угнетают вызываемое аденозинтрифосфатом мышечное сокращение и препятствуют сенсibilизирующему к ацетилхолину действию аденозинтрифосфата, более того, они способствуют возникновению противоположного физиологического состояния мышцы — пониженной ее чувствительности к действию ацетилхолина. Напротив, ионы калия и магния, парализующие аденозинтрифосфатазу, усиливают мышечное сокращение и сенсibilизирующий мышцу эффект аденозинтрифосфата.

Полученные нами данные о влиянии ионов K, Ca и Mg на сенсibilизацию мышцы аденозинтрифосфатом совпадают с наблюдениями Erdös (1942) и Szent-Györgyi (1945). Эти исследователи, изучавшие действие аденозинтрифосфата на сокращение миофибрилл при различной концентрации ионов в растворе, нашли, что ионы кальция препятствуют сокращению этих нитей, а ионы калия и магния усиливают их сокращение.

Полученные нами факты свидетельствуют, что действие ионов на аденозинтрифосфатазу, с одной стороны, и действие их на сократимость мышцы и на ее чувствительность к ацетилхолину, с другой, представляют собою отдельные процессы, не имеющие прямого параллелизма.

Результаты, полученные нами при комбинированном применении аденозинтрифосфата и ацетилхолина при увеличенной концентрации ионов Ca в растворе, следует сопоставить с высказанными недавно Коштоянцем (1944) соображениями о путях действия ацетилхолина как химического фактора нервного возбуждения. Согласно гипотезе Коштоянца, ацетилхолин действует на мышцу, освобождая ионы кальция, связанного коллоидами; эти ионы активируют аденозинтрифосфатазу и, таким образом, стимулируют начальное звено химизма мышечного сокращения.

Сокращение, вызываемое ацетилхолином, по мнению Коштоянца, обусловлено освобождением ионов кальция и их влиянием на энзиматическое расщепление аденозинтрифосфата. Наши экспериментальные данные прямо противоречат этой гипотезе. Кальций в действительности не активизирует, а подавляет мышечное сокращение, вызываемое аденозинтрифосфатом, и в сочетании с последним понижает мышечное сокращение в ответ на воздействие ацетилхолина. Таким образом, передача возбуждения с нерва на мышцу не может осуществляться по тому пути, который указывается Коштоянцем.

Рассматривая наши данные, мы считаем их полностью совместимыми с представлениями о роли ионов калия в их взаимодействии с аденозинтрифосфатом в мышечном сокращении.

Совершенно естественно при обсуждении результатов нашей работы поставить вопрос о значении обнаруженного нами, а затем и Torda и Wolff факта сенсibilизации аденозинтрифосфорной кислоты мышцы по отношению к ацетилхолину. Этот факт, по нашему мнению, может иметь существенно важное физиологическое значение при поступлении к мышце серии импульсов. В самом деле, каждый нервный импульс, приходящий к мышце, вызывает освобождение какого-то количества („кванта“) ацетилхолина. Этот последний приводит к освобождению некоторого количества аденозинтрифосфорной кислоты из связанного состояния (возможно, что это происходит при участии промежуточного звена — освобождения калия). В результате взаимодействия аденозинтрифосфата и калия с миозином осуществляется сократительный процесс.

Освободившийся в синапсе ацетилхолин быстро разрушается; по экспериментальным данным и расчетам Magnay и Nachmansohn (1937), его разрушение происходит в течение рефрактерного периода. Освободившийся под влиянием ацетилхолина аденозинтрифосфат повышает чувствительность мышечной ткани к новому кванту ацетилхолина, который освобождается в синапсе при каждом следующем приходящем по нерву к мышце импульсе. Вследствие наличия в мышце аденозинтрифосфата и ионов калия эффект, вызываемой следующим квантом ацетилхолина, оказывается усиленным. При достаточной частоте нервных импульсов сенсibilизация мышцы к ацетилхолину под влиянием аденозинтрифосфата должна привести к суммации мышечных сокращений.

Предполагаемый нами механизм может, таким образом, лежать в основе формирования тетанического мышечного сокращения. Возникновение последнего, со времени классических исследований Н. Е. Введенского, понимается как результат следовых изменений возбудимости, которые представляют собой, по выражению Ухтомского, как бы хвост нервного импульса. Какова химическая природа этих процессов, обуславливающих явления суммации сокращений? До настоящего времени ответа на этот вопрос мы не имеем. Наше исследование, как нам кажется, дает возможность приблизиться к пониманию этого вопроса, указывая некоторые пути к его разрешению.

ВЫВОДЫ

1. Аденозинтрифосфорная кислота в концентрациях $1 \cdot 10^{-3}$ — $1 \cdot 10^{-7}$ вызывает повышение амплитуды сокращений прямой мышцы живота лягушки и спинной мышцы пиявки, при действии на них ацетилхолина. Действие аденозинтрифосфата увеличивается с повышением его концентрации. Эффект аденозинтрифосфата рассматривается как проявление повышенной чувствительности — сенсibilизации мышцы по отношению к ацетилхолину.

2. Аденозинтрифосфат в концентрации $2 \cdot 10^{-4}$ — $5 \cdot 10^{-4}$ вызывает сокращение спинной мышцы пиявки.

3. Ионы калия и магния усиливают сократительный ответ мышцы при воздействии аденозинтрифосфата и усиливают его сенсibilизирующее по отношению к ацетилхолину действие на мышцу. Ионы кальция препятствуют сократительному эффекту при действии аденозинтрифосфата на мышцу и ослабляют или извращают сенсibilизирующее действие аденозинтрифосфата; в присутствии увеличенного содержания ионов кальция реакция мышцы при одновременном действии ацетилхолина и аденозинтрифосфата становится меньше, чем при действии только одного ацетилхолина.

4. Аденозинтрифосфат оказывает на мышцу сенсibiliзирующее влияние также и по отношению к холину.

5. Аденозиндифосфат действует на чувствительность мышцы по отношению к ацетилхолину так же, как и аденозинтрифосфат.

6. Натриевая соль адениловой кислоты вызывает значительно более слабое, чем аденозинтрифосфат, повышение чувствительности прямой мышцы живота лягушки к ацетилхолину.

7. Аденозин и натриевые соли инозиновой, пирофосфорной и ортофосфорной кислот не действуют на реактивность мышцы по отношению к ацетилхолину.

8. При одновременном погружении мышцы в раствор натриевых солей адениловой и пирофосфорной кислот реакция мышцы при действии ацетилхолина возрастает сильнее, чем под влиянием адениловой кислоты, но слабее, чем под влиянием аденозинтрифосфата. Совместное применение адениловой кислоты и ортофосфата не дает такого эффекта.

9. При одновременном действии на мышцу натриевых солей инозиновой и пирофосфорной кислот выявляется слабый сенсibiliзирующий по отношению к ацетилхолину эффект.

10. При одновременном воздействии на мышцу аденозина с пиро- или ортофосфатом сенсibilизации мышцы к ацетилхолину не наблюдалось.

11. Сенсibiliзирующее к ацетилхолину действие аденозинтрифосфата на мышцу не зависит от понижения активности холинэстеразы или от синтеза ацетилхолина в мышечной ткани.

12. Данные авторов указывают на неточность методики определения холинацетилазы, применявшейся в исследованиях Nachmansohn и его сотрудников и Feldberg и Mann.

13. Обнаруженное в данной работе сенсibiliзирующее по отношению к ацетилхолину действие на мышцу аденозинтрифосфата рассматривается как имеющее важное физиологическое значение в серии импульсов, поступающих к мышце. Высказывается предположение о роли описанного в данной работе феномена в суммации мышечных сокращений и формировании тетанического сокращения.

ЛИТЕРАТУРА

Бабский Е. Б., О. Г. Кореневская и П. Ф. Минаев, Бюлл. exper. биол. и мед., 20, № 3, 62, 1945.

Бабский Е. Б. и П. Ф. Минаев, Физиол. журн. СССР, 1948. (В печати).

Введенский Н. Е. О соотношениях между раздражением и возбуждением при тетанусе. Собр. соч., 2, 1934.

Коштоянц Х. С., ДАН СССР, 43, № 8, 376, 1944.

Любимова М. Н. и Д. Певзнер, Биохимия, 6, 178, 1941.

Минаев П. Ф., Бюлл. exper. биол. и мед., 21, № 5, 37, 1946.

Babsky E. B. a. P. F. Minajev, Nature, 158, 268, 1946.

Bailey K., Biochem. J., 36, 121, 1942.

Banga J. a. A. Szent-Györgyi, Stud. Inst. Med. Chem. Univ. Szeged, 3, 72, 1943.

Buchthal F. a. G. Kahlson, Nature, 154, 178, 1944.

Erdős T., Stud. Inst. Med. Chem. Univ. Szeged, 1, 1942.

Feldberg W. a. T. Mann, J. Physiol., 103, 28, 1944; 104, 8, 1945; 104, 17, 1945; 104, 441, 1946.

Marnay A. et D. Nachmansohn, J. Physiol., 89, 359, 1937; C. r. Soc. Biol., 124, 942, 1937.

Mehl a. Sexton, Proc. Soc. Experim. Biol. a. Med., 52, 38, 1943.

Nachmansohn D. a. H. M. John, Proc. Soc. Experim. Biol. a. Med., 57, 361, 1944; J. biol. Chem., 158, 157, 1945; Science, 102, 250, 1945.

- Nachmansohn D., H. M. John a. M. Berman, J. biol. Chem., 163, 475, 1946.
Nachmansohn D., H. M. John a. H. Waelsch, J. biol. Chem., 150, 458, 1943.
Nachmansohn D. a. A. L. Machado, J. Neurophysiol., 6, 397, 1943.
Nachmansohn D. a. M. A. Rothenberg, J. biol. Chem., 158, 653, 1945.
Szent-Györgyi A., Acta physiol. Scand., 9, suppl. 25, 1945.
Torda C. a. H. Wolff, Amer. J. Physiol., 145, 419, 1946.
-

МЕХАНИЗМ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГАНГЛИОНАРНЫХ ЯДОВ

С. В. Аничков и А. А. Белоус

Кафедра фармакологии II Ленинградского медицинского института

Поступило 17 VI 1947

В 1939 г. Mary Pickford опубликовала работу об антидиуретическом действии ацетилхолина. Согласно ее данным ацетилхолин, введенный в вену атропинизированным собакам, дает задержку диуреза, вызванного водной нагрузкой. Эта реакция не наступает, если у собаки предварительно удален гипофиз. На этом основании, а также на основании влияния ацетилхолина на кривую выделения хлоридов, автор делает вывод, что антидиуретическое действие ацетилхолина объясняется усилением секреции антидиуретического гормона задней доли гипофиза. Так как описанное действие ацетилхолина наблюдается на атропинизированных собаках, его следовало отнести к никотиноподобным эффектам.

Исходя из этого, Burn с сотрудниками в работе, опубликованной в 1946 г., с которой мы познакомились лишь по окончании наших опытов, исследовал антидиуретическое действие никотина. Опытами на крысах и на людях-добровольцах им было показано, что никотин при внутривенном и подкожном введении также задерживает диурез при водной нагрузке. У гипофизектомированных крыс этот эффект отсутствовал. Burn делает вывод, что никотин, подобно ацетилхолину, вызывает секрецию антидиуретического гормона гипофиза.

Наши опыты имели целью установить, является ли антидиуретическое действие общим свойством ганглионарных ядов, т. е. ядов, избирательно действующих на ганглионарные синапсы, выяснить участие в этом действии гипофиза и, в случае такого участия, установить механизм влияния ганглионарных ядов на секрецию гипофиза.

Опыты наши были поставлены на щенятах в возрасте от 4 месяцев до 1 года; в качестве ганглионарных ядов применялись никотин, анабазин и — после предварительной атропинизации — ацетилхолин и карбохолин (карбаминоый эфир холина).

Для того, чтобы иметь возможность точно регистрировать кривую диуреза у собак, были выведены наружу мочеточники, путем вшивания в кожу доскута мочевого пузыря с устьями обоих мочеточников. Собаки брались для опыта через неделю после операции выведения мочеточников. Фистула и окружающая кожа ежедневно обмывались, смазывались вазелином со стрептоцидом. Признаков инфекции мочевых путей за период опытов не наблюдалось. Под опытами было 9 нормальных собак и 4 собаки после операции удаления гипофиза. Собаки были на постоянном обычном пищевом режиме.

Опыты, как правило, начинались с раннего утра, а накануне вечером у собак убирались остатки пищи и питье. Все опыты проводились в условиях водной нагрузки, которая достигалась введением воды через зонд в желудок в количестве 5% от веса тела собаки. Для каждой собаки повторными контрольными опытами устанавливалась нормальная кривая диуреза при „чистой“ водной нагрузке. После введения в желудок воды диурез быстро нарастал и достигал максимума через

45—60 мин., затем кривая мочеотделения постепенно снижалась и, спустя три часа, последнее достигало исходного низкого уровня (рис. 1).

Испытуемые яды мы вводили внутривенно на высоте диуреза, т. е. через 30, 45, иногда через 60 мин. после дачи воды. В опытах с ацетилхолином и карбохолином, для устранения их токсического мускариноподобного действия, непосредственно вслед за вливанием в желудок воды, под кожу впрыскивался атропин в количестве 0.1—0.23 мг/кг.

В наших опытах применялись такие дозы ганглионарных ядов, которые не давали сильных общих явлений интоксикации и общее действие которых в основном ограничивалось кратковременным возбуждением дыхания, в виде нескольких глубоких вдохов.

В некоторых случаях к этому присоединялись непродолжительные (1—1½ мин.) симптомы общей слабости, когда собака как бы повисала в лапках станка. Очень редко вслед за введением яда наблюдались единичные рвотные движения.

Никотин применялся в дозах 0.07—0.17 мг/кг; ацетилхолин 0.1—0.3 мг/кг; карбохолин 0.043—0.11 мг/кг; анабазин 0.14—0.28 мг/кг.

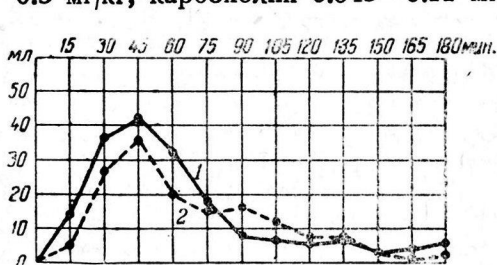


Рис. 1. Диурез при водной нагрузке без ядов до (1) и после (2) гиповизектомии. Собака Майка.

При внутривенном введении этих доз нормальным собакам, т. е. до операции удаления гипофиза, непосредственно вслед за впрыскиванием наблюдалось резкое уменьшение диуреза, а иногда и полное прекращение его. Задержка диуреза была сравнительно непродолжительна. Полное прекращение диуреза длилось не более 7—8 мин., затем кривая мочеотделения, постепенно повышаясь, минут через 20—30 достигала нормы. Как правило, за-

держка диуреза, вызываемая ганглионарными ядами, не сказывалась на общем количестве мочи, выделявшейся в течение 3 часов после водной нагрузки. Опыты на нормальных собаках показывают, что испытанные нами ганглионарные яды все без исключения вызывают задержку диуреза, из чего можно заключить, что это действие является общим свойством ганглионарных ядов.

Для выяснения, насколько этот эффект связан с функцией гипофиза, мы повторили те же опыты на гиповизектомизированных собаках.

Операция удаления гипофиза у собак производилась нами темпоральным путем, т. е. путем подхода к гипофизу со стороны трепанированной височной кости. После окончания всех опытов собаки были убиты хлороформом и область турецкого седла подвергнута гистологическому обследованию на полноту удаления гипофиза. Гистологическое обследование было произведено доцентом Кафедры гистологии II ЛМИ И. Г. Уразовым, за что мы приносим ему большую благодарность.

В первые дни после операции у собак наблюдалась полиурия, но в дальнейшем мочеотделение и кривая диуреза после водной нагрузки заметно не отличались от имевшихся у тех же собак до операции.

Ганглионарные яды вводились гиповизектомизированным собакам в тех же, как и до операции, дозах на высоте диуреза после водной нагрузки.

Под опытами у нас были четыре оперированные собаки, причем результаты получились различные, в зависимости, как оказалось впоследствии, от полноты удаления гипофиза. Гистологический контроль показал, что только у одной собаки (Майка) гипофиз был удален полностью. У двух (Тузик и Каштанка) гипофиз был удален в основной своей ча-

сти, но небольшие участки его ткани оказались не удаленными. У Тузика обнаружены среди массовых кровоизлияний и разрастаний соединительной ткани часть (около половины) нервной доли с окружающей ее промежуточной частью и часть передней доли. Непосредственной связи этих остатков гипофиза с мозгом (через ножку гипофиза) не обнаружено. У Каштанки нижний мозговой придаток удален в подавляющей своей части, за исключением воронки, верхней части вентральной стенки ножки и окружающей последнюю бугровой части. Наконец, у последней собаки (Белки) удалена была лишь небольшая часть гипофиза, но при этом весь гипофиз оказался отделенным от основания мозга, т. е. были прерваны нервные пути, соединяющие таламические центры с задней долей гипофиза. У Майки, у которой гипофиз был удален полностью, никотин, анабазин, карбохолин и ацетилхолин (в дозах, до операции вызывавших у той же собаки резкую задержку диуреза) после операции не оказывали влияния на кривую мочеотделения. В качестве примера приводим кривые опытов с никотином и карбохолином, поставленных до и после операции на Майке (рис. 2).

Иные результаты были получены на собаке Белка, у которой большая часть гипофиза оказалась не удаленной, но связь между ним и основанием мозга была нарушена. У этой собаки, как до, так и после операции, испытанные нами яды в одинаковой степени вызывали задержку диуреза (рис. 3). Две собаки, у которых гипофиз в основной части был удален, заняли промежуточное положение. У этих собак ганглионарные яды после операции вызывали небольшую задержку диуреза, но значительно более слабую, чем до операции (рис. 4).

На основании описанных опытов можно заключить, что гипофиз принимает решающее участие в антидиуретическом действии ганглионарных ядов. Наиболее вероятным является предположение, что эти яды возбуждают секрецию задней доли гипофиза, усиливая отделение его антидиуретического гормона, который и вызывает задержку мочеотделения.

Весьма вероятно, что возбуждение гипофиза — не единственная возможная причина антидиуретического действия ганглионарных ядов, так как очень большие дозы (0.34 мг/кг) анабазина, вызывающие явления общего отравления, давали задержку мочеотделения у собаки и после полного удаления гипофиза (опыты на Майке). Результаты опытов на Белке дают возможность высказаться о механизме возбуждающего действия ганглионарных ядов на секрецию антидиуретического гормона. У этой собаки была удалена лишь небольшая часть гипофиза, но гипофиз был полностью отделен от основания мозга, и, таким образом, были прерваны нервные пути, соединяющие таламические ядра с гипофизом.

Известно, что в то время как передняя доля гипофиза получает преимущественно симпатическую иннервацию, задняя доля преимущественно иннервируется волокнами, идущими через ножку гипофиза от таламических ядер. Можно предположить, как это делают по отношению к ацетилхолину и никотину Pickford и Burn, что ганглионарные яды возбуждают синапсы таламических ядер, ведающих секрецией задней доли гипофиза.

Однако наши опыты на Белке, у которой таламическая иннервация гипофиза была прервана, а ганглионарные яды в полной мере тормозили диурез, говорят против центрального механизма этого действия. Согласно опытам на Белке, ганглионарные яды повышают выход антидиуретического гормона благодаря непосредственному их действию на ткань задней доли гипофиза, и этот механизм играет главную роль в антидиуретическом действии ганглионарных ядов.

Одна из характерных особенностей никотина и других ганглионарных ядов — возбуждающее их действие на секрецию андреналина вследствие непосредственного влияния на мозговой слой надпочечника. Это изби-

рательное действие ганглионарных ядов объясняется эмбриологической близостью хромафиновых клеток и клеток симпатических ганглиев, а также связанным с ней характером иннервации мозгового слоя надпочечника, иннервируемого преганглионарными симпатическими волокнами.

Согласно взгляду Fulton (1943), правда далеко не общепринятому, имеется сходство в характере иннервации мозгового слоя надпочечника

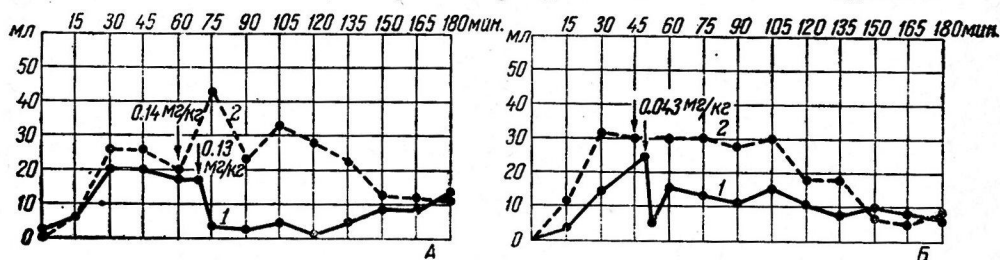


Рис. 2. Действие ганглионарных ядов: А — никотина, Б — карбохолина на диурез до (1) и после (2) гипofизектомии. Собака Майка.

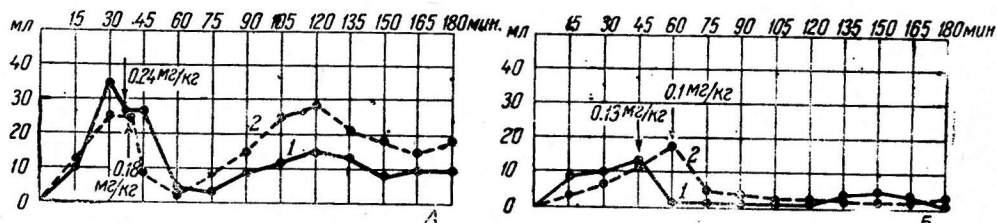


рис. 3. Действие ганглионарных ядов: А — анабазина, Б — ацетилхолина на диурез до (1) и после (2) нарушения связи гипofиза с таламическими центрами. Собака Белка.

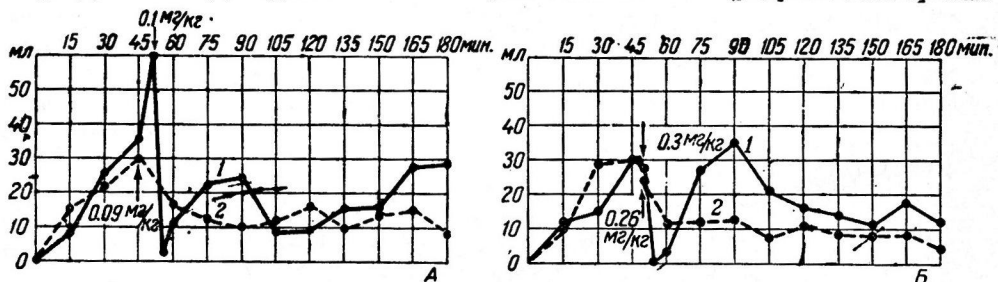


Рис. 4. Действие ганглионарных ядов: А — никотина, Б — ацетилхолина на диурез до (1) и после (2) частичного удаления гипofиза. Собака Тузик.

и задней доли гипofиза, так как обе эти эндокринные железы, в отличие от всех остальных органов, снабжаются преганглионарными вегетативными волокнами и, следовательно, имеют синапсы, подобные ганглионарным синапсам.

Результаты наших опытов свидетельствуют, что между мозговым слоем надпочечника и задней долей гипofиза имеется также фармакологическое сходство. Это сходство говорит в пользу взгляда Fulton о преганглионарном характере иннервации задней доли гипofиза и о наличии в ней ганглиоподобных синапсов, чувствительных к ганглионарным ядам.

ЛИТЕРАТУРА

- Burn I. H., L. U. Truelove and Isabel Burn, Brit. Med. J., 7, 403, 1945.
Fulton John F. Physiology of the Nervous System. London, 229, 1943.
Pickford Mary, J. Physiol., 95, No 1, 226, 1939.

ВИДОВЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В РЕАКЦИИ
ОСНОВНЫХ ЭНДОКРИННЫХ ОРГАНОВ НА ТИОУРАЦИЛ

А. А. Войткевич

Казахский медицинский институт им. В. М. Молотова, Алма-ата

MacKenzie, MacKenzie и McCollum (1941), MacKenzie и MacKenzie (1943) и затем Astwood, Sullivan, Bissell и Tyslovitz (1943) и ряд других авторов установили феномен исключительной чувствительности тиреоидного аппарата белых крыс к сульфамидам и тиомочевине. Эти работы являлись отправным пунктом для многочисленных исследований, в которых испытанию были подвергнуты новые препараты, привлечены другие виды животных, проверена возможность влияния на различные эндокринные органы и другие компоненты гуморальной регуляции организма, в результате чего были получены материалы, дающие основание для построения определенных теоретических представлений о механизме действия сульфамидов и тиоуреатов. В ряде работ было показано, что гипертрофия щитовидных желез под влиянием сульфамидов, тиомочевины, тиюрацила и метилтиоурацила закономерно сопровождается изменениями железистой доли гипофиза, идентичными тем, какие имеют место после полной тиреоидэктомии (MacKenzie и MacKenzie, 1943; Кабак и Павлова, 1946; Войткевич, 1946). Дифференцировка резервного клеточного материала в железистой доле гипофиза приобретает одностороннюю направленность: образуется большое число гипертрофирующихся базофилов, имеющиеся оксифилы редуцируются. Микроскопическая картина характеризует изменения функции гипофиза: усиливается образование гормона, активирующего щитовидную железу, при одновременном угнетении продукции начала, стимулирующего рост и связанные с ним процессы. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют сделать заключение, что введение упомянутых препаратов вызывает в той или иной степени изменение функции ряда эндокринных органов, и в наибольшей степени щитовидной железы и железистой доли гипофиза, находящихся в тесной функциональной взаимозависимости.

Функция каждого эндокринного органа обнаруживает закономерные колебания, определяемые факторами внешней среды и комплексом особенностей организма, сложившихся в процессе генетической детерминации. Это касается и функции щитовидной железы и контролирующей ее железистой доли гипофиза. В последней изучены периодические изменения в образовании трофного начала базофильными клетками (Saxton и Loeb, 1937; Schmidt, 1937; Gorbman, 1941). Имеются указания, что продукция трофного гормона не одинакова в гипофизах разных животных (Rowlands, 1936; Van-Dyke, 1939; Gorbman, 1941). Эти наблюдения носят эпизодический характер, и на основании их пока трудно сделать заключение о таксономических различиях, например в тиреотрофной функции гипофиза у животных разных видов, или эти различия

поставить в связь с теми или иными онтогенетическими особенностями животных данного вида. Отмеченные в свое время MacKenzie и MacKenzie (1943) различия в реакции тиреоидного аппарата разных животных на сульфамиды и тиомочевину не получили до настоящего времени какого-либо объяснения. В связи с этим изучение тиреотрофной активности гипофиза, его соотношения со щитовидной железой приобретало значение как необходимая ступень к объяснению видовых различий в реакции щитовидной железы. Представляло интерес выяснить также, является ли видовая специфика реакции чем-то постоянным, или она изменяется в процессе онтогенеза.

Из изложенного выше вытекала определенная последовательность этапов исследования и наметились контуры его плана. Необходимо было вначале выяснить, имеются ли различия в соотношении массы гипофиза и щитовидной железы у животных разных видов. Следующим этапом являлось сопоставление величин упомянутого соотношения с показателями биологической активности желез, т. е. с показателем их обогащенности гормональной субстанцией; затем — выяснение того, в какой мере видовые различия в установленных показателях связаны с видовыми различиями в реакции на сульфамиды и тиоуреаты. Последний этап — выяснение возможности изменений в онтогенезе как величины соотношения между интересующими нас железами, так и их реакции на данные химические факторы.

В первой части работы были получены данные по весу гипофиза (железистая доля) и щитовидной железы у животных шести видов, относящихся к трем различным классам позвоночных. Параллельно с весовыми показателями были установлены величины биологической активности обеих желез. Мы не ставили перед собой задачи изучить филогенетические различия в тирео-гипофизарном комплексе или установить величины, характеризующие в этом отношении какой-либо из классов позвоночных. Такого рода исследование представляло бы несомненный интерес, и, повидимому, в будущем оно может быть осуществлено. Наша задача на первом этапе данной работы сводилась к установлению факта видовых различий.

МЕТОДИКА

Для сравнения были взяты такие животные: белые крысы, морские свинки, кролики, голуби, куры (белые леггорны) и сухопутные черепахи (*Testudo horsfieldi*). Известно, что размеры, структура и функция интересующих нас эндокринных органов имеют менее значительную вариабельность у самцов, чем у самок, поэтому при обработке результатов были исключены данные, касающиеся самок. Все животные были взяты после окончания роста (половозрелыми) во избежание возрастных различий. Для исключения возможных сезонных колебаний в соответствующих показателях, весь материал был собран в течение трех весенних периодов. Данные, касающиеся голубей, были извлечены из накопившегося у нас ранее довольно обширного материала. Железы от каждого животного в свежем состоянии взвешивались на торсионных весах. Часть каждой железы подвергалась гистологической обработке. Большая же часть железистой ткани использовалась в биологическом тесте.

Тестирование железистой ткани производилось на головастиках лягушки, всегда в один и тот же сезон (первая половина июня). Метод биологического тестирования нами был неоднократно описан (Войткевич, 1935, 1945), поэтому отметим лишь основные моменты. Однородным по стадии развития головастикам имплантируются одинаковые по весу кусочки железистой ткани (гипофиз — 0.5 мг, щитовидная железа — 1.0 мг). В условиях гетероимплантации пересаженная ткань подвергается быстрому разрушению, гормональное начало поступает в гуморальную среду личинки, оказывая влияние на резорбцию ларвальных органов. Степень стимулирующего влияния на резорбционные процессы находится в прямой зависимости от концентрации активного начала в имплантате. Сравнение скорости резорбции ларвальных органов у личинок под влиянием имплантатов от животных разного вида давало достаточные основания для заключения о разнице в активности тестируемых желез. Объективность оценки эффекта

обеспечивалась в результате измерения размеров и установления веса ряда органов в головастиков сравнимых серий. Эффект ускорения метаморфоза устанавливался при сравнении средних цифр скорости резорбции в данной серии с серией контрольных головастиков, не подвергавшихся имплантации. Эта разница в скорости резорбции личиночных органов, отнесенная в процентах к контролю, представляла величину, которую мы называем „относительным показателем биологической активности испытываемой железы“. Нет необходимости указывать, что всегда соблюдалась идентичность условий в сравниваемых опытах, как то: стадия, размеры и число головастиков, продолжительность наблюдений, смена, объем и температура воды в сосудах и пр.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

В табл. 1 мы одновременно приводим данные по весу и результаты биологического тестирования гипофиза и щитовидных желез. В таблице указывается также число животных, от которых были взяты железы. Учитывая трудности, какие встретило бы сравнение абсолютных данных по весу желез у разных видов животных, значительно отличающихся своими общими размерами, мы произвели во всех случаях перерасчет среднего веса каждой железы (в мг) на 100 г веса тела. Полученные в результате цифры позволили провести объективное межвидовое сравнение весовых показателей одноименных желез, а также вычислить для каждого вида отношение веса щитовидной железы к весу железистой доли гипофиза. Последний показатель был важен в том отношении, что, при допущении равенства свойств и концентрации гормонального начала (хотя в данной работе мы стремились доказать обратное) в стандартных фрагментах железистой ткани, величина относительного объема тиреостимулятора, приходящаяся на единицу массы тиреоидной ткани, могла бы уже сама по себе указать на существование видовых различий в продукции активной субстанции.

Из таблицы видно, что число животных каждого вида было достаточным для обоснования выводов о таксономических различиях. Рассмотрим данные по весу, соотношению и биологической активности гипофиза и щитовидных желез. При перечислении веса железистой доли гипофиза у всех изучавшихся видов животных на 100 г веса тела выявилась определенная закономерность в изменении этого показателя. Наибольший вес имеет гипофиз крыс (3.68 мг), относительный вес гипофиза кроликов и морских свинок имеет в три раза меньшую величину (1.13 и 1.37 мг). Еще меньше относительный вес гипофиза у голубей. Наименьшие величины получены для кур и черепах. Относительный вес гипофиза кур в шесть раз, а черепах в восемь раз меньше соответствующего показателя для крыс. Характерно, что показатели биологической активности гипофизов находятся у разных видов животных, примерно, в таком же соотношении, как и величины относительного веса. Наибольшая концентрация тиреотрофной субстанции установлена в единице массы железистой ткани гипофизов крыс. У остальных сравниваемых животных этот показатель ниже: гипофиз морских свинок содержит трофного начала в четыре раза меньше, чем гипофиз крысы, при равенстве массы тестируемой ткани. Весьма низкие показатели получены для гипофизов кур и черепах. В пределах изученных нами видов наблюдается прямая зависимость между относительными размерами гипофиза и величиной биологической активности в единице массы железистой ткани. Различия в общем количестве содержащейся в целом гипофизе тиреотрофной субстанции у сравниваемых видов еще более значительны. Это нетрудно установить, вычислив для каждого вида произведение показателя биологической активности на массу железистой ткани. Соответствующие величины для разных животных будут таковы: крысы — 220.4, кролики — 57.4, морские свинки — 21.4, голуби — 13.2, куры — 3.6, чере-

паху—0.7. Цифры показывают, что общее количество гормонального начала, например: в гипофизе морской свинки в 10 раз, а в гипофизе кур в 60 раз меньше, чем в гипофизе крысы.

Не находятся ли в соответствующих отношениях масса и биологическая активность тиреоидной ткани у тех же животных? Приведенные в соответствующих графах таблицы цифры не дают основания для такого заключения. Первое, на что следует обратить внимание, это то, что относительный вес щитовидных желез у разных животных близок к одной и той же величине—10 мг на 100 г веса тела. В пределах сравниваемых видов нельзя установить закономерной градации в весе щитовидных желез, как это было показано для гипофиза. Существенных видовых различий не установлено и в биологической активности тиреоидной ткани. Наибольшее количество гормональной субстанции содержится

Таблица 1

Весовые показатели и биологическая активность железистой доли гипофиза и щитовидных желез у животных разного вида

Вид	Количество особей	Вес животного (в г)	Вес гипофиза (в мг) на 100 г веса тела	Вес щитовидной железы (в мг) на 100 г веса тела	Отношение веса щитовидной железы к весу гипофиза	Биологическая активность	
						гипо-физ	щито-видная железа
Белые крысы	39	144	3.68	10.07	2.73	59.9	63.7
Кролики	18	2001	1.13	7.22	6.40	50.8	65.4
Морские свинки	34	767	1.37	10.52	7.67	15.6	54.9
Голуби	65	346	1.07	10.29	9.60	12.4	57.4
Куры	16	1763	0.63	6.65	10.55	5.7	74.8
Черепахи	18	680	0.47	13.85	29.08	1.5	72.1

в единице массы тиреоидной ткани у кур и черепах, т. е. у тех животных, у которых во взрослом состоянии щитовидные железы по микроскопическому строению близки к состоянию коллоидного зоба. Щитовидные железы взрослых кур и черепах в норме имеют крупные фолликулы, образованные уплощенным эпителием и содержащие густой оксифильный коллоид. Величина биологической активности находится, как известно, в прямой зависимости от количества коллоидной субстанции в тиреоидной ткани (Войткевич, 1935).

Рассмотренные данные позволяют сделать заключение, что видовые различия в функции тирео-гипофизарного комплекса зависят не от щитовидной железы, а от контролирующего ее функцию компонента эндокринной системы—железистой доли гипофиза. В одной из граф табл. 1 приведены цифры, представляющие отношение веса щитовидной железы к весу гипофиза. Величины этого отношения существенно отличаются у животных разных видов: они постепенно увеличиваются в соответствии с порядком расположения в таблице. Эти цифры показывают, что на имеющееся у данного животного количество железистой ткани гипофиза приходится весьма разное количество тиреоидной ткани. Если допустить, что гипофизы у разных животных продуцируют одинаковое количество тиреостимулятора, то даже в этом случае следует сделать заключение о таксонометрических различиях в чувствительности щитовидных желез к активатору. На самом деле, как показано выше, имеются

таксономические различия в активности гипофизов. Показатель активности единицы железистой ткани тем больше, чем больше относительные размеры самого гипофиза. Объем испытывающей стимулирующее влияние со стороны гипофизом тиреоидной ткани у разных видов животных находится в обратном отношении к массе железистой ткани гипофиза. Отсюда следует вывод, что, наряду с видовыми различиями в количестве продуцируемого гипофизом тиреостимулятора, имеются видовые отличия в чувствительности щитовидных желез к активному началу гипофиза. Если в процессе филогенеза определились различия в секреторных потенциях базофильного аппарата железистой доли гипофиза, то это обстоятельство не может быть игнорировано при изучении влияния на организм тех факторов, которые в состоянии изменить функцию тирео-гипофизарного комплекса. Можно априори сделать предположение, что при введении веществ, влияющих на функцию щитовидной железы, животным шести изучавшихся видов специфическая реакция со стороны интересующих нас желез будет иметь не идентичное выражение. Повидимому, наибольшая степень гипертрофии щитовидных желез обнаружится у тех животных, гипофиз которых дает максимальную продукцию тиреостимулирующей субстанции.

В новой группе опытов на животных тех же видов была осуществлена проверка правильности такого предположения. В качестве химического активатора был использован тироурацил, эффективности действия которого посвящено уже большое число исследований.

Метод введения тироурацила несколько отличался у животных разных видов. Крысы получали препарат с пищей: тироурацил подмешивался в сухой корм в дозировке 0.5% . Кроликам, морским свинкам и черепахам взвесь тироурацила (1:500) инъецировалась под кожу по 1 мл два раза в день. Попытки вызвать у этих животных изменения в функции щитовидных желез при скормливаниях препарата оказались неэффективными. Bauman, Metzger и Marime (1944) впервые получили эффект гиперплазии тиреоидных желез у кроликов при инъекциях тиомочевины. Птицы получали тироурацил в капсулах, которые проталкивались через пищевод в зоб. Петухи получали по 300 мг, голуби — по 100 мг в сутки. Суточная доза препарата вводилась в два приема. Продолжительность введения тироурацила всем животным составила 30 дней. Мы не считаем, что различие в методе введения могло иметь решающее значение для конечного результата. Метод инъекций препарата на крысах оказался не менее эффективным, чем метод кормления. Последний был выбран с целью упрощения техники эксперимента, учитывая большое число подопытных животных. Дозировка вводимого препарата кроликам, морским свинкам и черепахам была одинаковой, так как она оказалась достаточной для того, чтобы вызвать эффект у наиболее крупных животных (кролики). Эффективность действия препарата на птицах дополнительно контролировалась по скорости и характеру развития молодых перьев на разных птерилиях, в разное от момента дачи препарата время. По окончании опыта щитовидные железы всех животных взвешивались, подвергались гистологической обработке и биологическому тестированию. Результаты представлены в табл. 2.

Результаты опытов, приведенные в этой таблице, становятся более показательными при сопоставлении их с данными табл. 1, где были приведены материалы относительно веса, структуры и активности желез в норме. Щитовидные железы у животных разных видов, получавших тироурацил в течение одинакового срока, обнаружили весьма различную реакцию. Щитовидные железы крыс сильно увеличились в размерах: на 478% по отношению к весу щитовидных желез в контроле. Гипертрофировались щитовидные железы и у кроликов, но в меньшей степени,

чем у крыс (143%). У морских свинок реакция отсутствовала, как и у кур и черепах. Щитовидные железы голубей увеличились на 121%, обнаружив в гистологической картине те признаки гиперплазии, какие наблюдались наиболее отчетливо у крыс и в меньшей степени у кроликов. Показательны результаты биологического тестирования тиреоидной ткани у всех подопытных животных. Эффект гипертрофии органа и гиперплазии в микроструктуре прекрасно гармонирует с показателем биологической активности. У крыс, кроликов и голубей имела место реакция щитовидных желез на тироурацил и в соответствии с этим понизился запас гормональной субстанции. Тиреоидная ткань у подопытных крыс стала совершенно инактивной, у голубей соответствующий показатель крайне незначителен, у кроликов запас активного начала уменьшился на 50%. Высокий показатель обогащенности тиреоидной ткани гормоном был получен для морских свинок, кур и черепах, у которых реакция гипертрофии железы на тироурацил вовсе не была обнаружена.

Таблица 2

Вес и биологическая активность щитовидных желез животных разных видов, получавших тироурацил

Вид	Количество особей	Щитовидная железа		
		вес (в мг) на 100 г веса тела	% гипер-трофии	биологическая активность
Крысы	12	58.31	478	—24
Кролики	7	17.60	143	34.7
Морские свинки	8	9.52	—10	68.5
Голуби	4	24.79	121	8.6
Куры	9	7.17	8	70.4
Черепашки	9	12.15	—13	75.2

Выраженная гипертрофия щитовидной железы под влиянием тироурацила была обнаружена у тех двух видов млекопитающих, у которых железистая ткань гипофиза в норме обладает наиболее высоким показателем биологической активности. У крыс единица массы гипофиза имеет максимальную концентрацию тиреотрофного начала; размеры гипофиза у этих животных относительно наиболее велики. При таком состоянии гипофиза у крыс была обнаружена исключительно сильная гипертрофия тиреоидной ткани. У кроликов показатель биологической активности для железистой доли гипофиза несколько меньше, относительный вес этого органа значительно меньше. Следовательно, общая продукция в гипофизах кроликов тиреоактиватора меньше, чем у крыс, и в соответствии с этим в меньшей степени обнаружилась гиперплазия щитовидной железы. Оба вида птиц, использованных в наших опытах, отличаются друг от друга по всем показателям. Относительный вес гипофиза у голубей в два раза больше, чем у кур; такое же соотношение установлено и в показателях биологической активности железистой ткани гипофиза у обоих видов. Щитовидные железы голубей обнаружили реакции гипертрофии и гиперплазии при введении тироурацила; у кур соответствующего эффекта не наблюдалось. У кур и черепах, в сравнении с другими изучавшимися нами видами, гипофизы имели минимальные

относительные размеры (0.63 и 0.47 мг на 100 г веса тела); продукция тиреотрофного начала, отнесенная к единице веса железистой ткани гипофиза, у этих животных крайне низка; гипертрофия щитовидных желез под действием тироурацила у обоих видов не была обнаружена.

Приведенные данные показывают, что видовые различия в реакции тиреоидного аппарата на тироурацил могут быть поставлены в связь с теми различиями, какие обнаруживаются в относительных размерах гипофиза, в его потенциях к образованию тиреостимулятора и в показателе общей продукции последнего. Являются ли эти особенности в размерах и активности гипофиза, его соотношение с тиреоидным аппаратом и тем самым различия в реакции на тироурацил постоянными видовыми особенностями, или же они подвержены изменениям у каждого вида в процессе онтогенеза? Мы показали, например, что щитовидные железы крыс обнаружили резкую реакцию на тироурацил, тогда как у кур реакция вовсе не проявилась. Сравнивая размеры и величину активности гипофиза у обоих видов, мы констатируем значительные различия по этим показателям. Следует ли отсюда вывод, что на всех стадиях онтогенеза гипофиз крыс продуцирует очень большое количество тиреоактиватора, а гипофиз кур — очень малое? Нет, не следует, так как соответствующих наблюдений еще не проводилось.

У половозрелых кур в наших опытах щитовидные железы не обнаружили каких-либо признаков гипертрофии при введении тироурацила. Mixner, Reineke и Turner (1944), скармливая тиомочевину и тироурацил 1—2-дневным цыплятам разных пород, обнаружили типичную реакцию гиперплазии щитовидных желез. В наших опытах на пятидневных цыплятах (белые леггорны) также было показано, что введение тироурацила (1% к весу сухого корма) в течение 10 дней сопровождается резким увеличением щитовидных желез, гипертрофия которых превышала на 400% норму (Войткевич, 1947). Такие существенные различия в реакции на тироурацил у взрослых кур и цыплят навели нас на мысль о том, не имеется ли возрастных различий в тех показателях, которые были поставлены в связь с видовыми различиями? На достаточно большом материале мы определили (на 100 г веса тела) относительный вес гипофиза у цыплят раннего возраста. В результате были получены следующие цифры: для однодневных цыплят — 3.57 мг, для пятидневных — 3.03 мг (для взрослых кур, как было указано ранее, — 0.63 мг). Такой же показатель для взрослых крыс составил 3.68 мг. Величины относительного веса гипофиза у взрослых крыс и молодых цыплят очень близки. Совпадение имеется и по такому показателю, как отношение веса щитовидных желез к весу гипофиза. Эта величина у однодневных цыплят равнялась 2.91, у пятидневных цыплят — 3.04 (у взрослых кур — 10.55); у взрослых крыс — 2.73. В известном соответствии с этими данными, именно у крыс и цыплят, была получена максимальная гипертрофия щитовидных желез при введении тироурацила, тогда как у взрослых кур реакция отсутствовала.

Приведенные данные сами по себе недостаточны для обоснования определенных выводов об ослаблении потенции тирео-гипофизарного комплекса реагировать на воздействие тироурацила, но в то же время они могут служить отправным пунктом для более обстоятельного исследования онтогенетических изменений в соотношении гипофиза и щитовидной железы, а также их реакции на тироурацил. Исходя из такого рода предположений, мы провели новую серию опытов на одном виде, а именно на белых крысах, щитовидные железы которых обнаружили в предыдущих опытах максимальную реакцию на тироурацил. Вначале было установлено нормальное отношение между щитовидной железой и гипофизом (железистая доля) на последовательных стадиях онтогенеза.

Для получения достаточно большого материала мы не ограничились специальными вскрытиями нормальных животных, но и привлекли также данные контрольных серий других, проводившихся одновременно или ранее экспериментов.

Известно, что общий вес у белых крыс в условиях единообразного питания и режима находится в прямой зависимости от их возраста. Это обстоятельство позволило нам пользоваться данными веса как основным индикатором для отнесения животных к определенной возрастной группе. Имевшиеся в нашем распоряжении животные (84 особи ♂♂) были разделены на шесть отличающихся по весу групп, по 12—16 особей в каждой. В другой серии белые крысы разного веса подвергались действию тиюрацила. Препарат примешивался к корму из расчета 1% к весу сухого вещества. Продолжительность кормления тиюрацилом была одинакова во всех группах (12 дней). Таким образом, доза, по сравнению с предыдущей серией, была увеличена, учитывая меньшую продолжительность опыта. Под опытом было шесть групп животных разного веса (по 5—7 особей в каждой). По окончании опыта все крысы были убиты, их железы взвешивались и сразу же подвергались биологическому тестированию (частично — гистологической обработке). Метод обработки результатов, как и в предыдущих опытах, был однозначен для серии контрольных животных и серии с введением тиюрацила. Средние данные для обеих серий сведены в табл. 3.

Таблица 3

Вес и биологическая активность щитовидных желез крыс разного возраста, в норме и через 12 дней хронического воздействия тиюрацилом

№№ групп	Вес крыс (в г)	Вес желез (в мг) на 100 г веса тела		Биологическая активность щитовидной железы	Отношение веса щитовидной железы к весу гипофиза	Состояние щитовидной железы под влиянием тиоурацила		
		гипофиз	щитовидная железа			вес в (мг) на 100 г веса тела	% гипертрофии	биологическая активность
I	20—50	6.78	14.95	43.5	2.20	94.53	545	—5.8
II	51—100	4.49	11.16	55.9	2.47	62.37	457	4.2
III	101—150	3.45	10.14	64.5	2.85	38.42	278	12.6
IV	151—200	3.11	9.36	68.4	3.01	23.39	212	29.7
V	201—250	2.98	10.87	61.2	3.64	24.33	124	40.8
VI	259—320	2.92	11.07	67.2	3.79	20.15	81	38.4

Рассмотрим вначале данные левой части таблицы, относящиеся к нормальным животным. Вес обеих интересующих нас желез (в мг на 100 г тела) с возрастом уменьшается. В период интенсивного роста организма (I и II группы) относительный вес железистой доли гипофиза наиболее значителен. В последующие периоды (III—VI группы) относительный вес гипофиза уменьшается. Щитовидные железы с возрастом становятся относительно меньше в размерах, но закономерность отставания веса менее отчетлива, чем для гипофиза. Вначале относительный вес щитовидных желез уменьшается, но, начиная с III группы, колеблется около одной и той же величины. Микроскопическая картина желез имеет признаки, характеризующие постепенное снижение ее функционального уровня. Для желез животных I группы типичными признаками являются: высокий эпителий, вакуолизация коллоида, васкуляризация

органа. Признаки усиленного выведения гормонального начала из железы в кровь с возрастом ослабевают. Микроскопическое строение щитовидных желез животных V и VI групп характерно для фазы гипофункции: уменьшение васкуляризации, уплощение эпителия, накопление густого коллоида. В щитовидных железах крыс VI группы относительно большое развитие имеет межфолликулярная соединительная ткань. Показатели биологической активности тиреоидной ткани в разном возрасте хорошо согласуются с особенностями микроскопического строения железы. У молодых растущих крыс активное начало, продуцируемое железой, интенсивно вводится в кровяное русло. В связи с этим величина биологической активности самой железы оказывается меньше, чем у взрослых животных. У животных более позднего возраста и у взрослых показатель биологической активности весьма значителен, что указывает на наличие большого запаса гормонального начала в самой железе и на ослабление активирующего влияния со стороны железистой доли гипофиза.

Отношение веса щитовидной железы к весу гипофиза увеличивается с возрастом. Масса тиреоидной ткани, приходящейся на единицу массы железистой доли гипофиза, с возрастом постепенно увеличивается. Относительный вес гипофиза также уменьшается. Отсюда возможно заключение, что параллельно изменению потенции тиреоидной ткани в организме прогрессивно уменьшается концентрация тиреоидного активатора, продуцируемого гипофизом. При учете этих обстоятельств может быть найдено объяснение результатам экспериментов с введением тироурацила.

Данные, приведенные в правой части табл. 3, позволяют сделать вывод об обратной зависимости между величиной вызываемого эффекта и возрастом. При одинаковой продолжительности опыта и одинаковых дозах тироурацила, гипертрофия щитовидных желез была наиболее значительна у молодых, интенсивно растущих животных (545%). Эффект гипертрофии щитовидных желез был наименьшим у животных, закончивших рост: IV группа—212%, V группа—124%, VI группа—81%. Закономерные изменения претерпевает также и величина биологической активности щитовидных желез. Установлена обратная зависимость между степенью гипертрофии органа и показателем его биологической активности. Сильно гипертрофированные железы молодых животных практически полностью теряют свой запас активного начала. С возрастом уменьшается величина гипертрофии органа и уменьшается степень редукции гормонального начала. Железы взрослых животных (V и VI группы) обнаружили относительно менее значительную реакцию на тироурацил; они сохранили большой запас активного начала—количество гормональной субстанции уменьшилось только на одну треть, в сравнении с нормой.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, помимо видовых особенностей в степени гиперплазии щитовидной железы под влиянием тироурацила, в этих же условиях эксперимента можно обнаружить столь же характерные возрастные отличия в пределах одного вида. С возрастом уменьшаются относительные размеры гипофиза, что указывает на прогрессирующее уменьшение тиреоактиватора в организме. С возрастом увеличивается показатель отношения веса щитовидной железы к весу гипофиза, что указывает на изменение количества активатора, приходящегося на одинаковую массу тиреоидной ткани. Такого рода различия отмечены и у животных разных видов. Исходя из этих данных, можно было априори допустить,

что тироурацил должен поэтому вызвать неравнозначный эффект у животных разного возраста данного вида и у животных разных видов. Это положение получило экспериментальное подтверждение в данной работе. В раннем возрасте, когда относительные размеры гипофиза наиболее велики, у животных, отличающихся большими размерами гипофиза во взрослом состоянии, введение тироурацила сопровождается наиболее значительной реакцией со стороны щитовидных желез. Для белых крыс и на меньшем материале для кур показано, что степень гипертрофии щитовидной железы под влиянием тироурацила изменяется с возрастом, находясь в обратной зависимости от величины, представляющей отношение веса щитовидных желез к весу гипофиза. Такая же зависимость между теми же величинами установлена и при анализе различий в реакции тиреоидного аппарата на тироурацил у животных различного таксономического положения.

При анализе данных, касающихся видовых и возрастных различий в соотношении гипофиза и щитовидных желез, их гормональной активности и их реакции на тироурацил, становится ясно, что видовые различия находятся в связи с теми особенностями, какие определяют различие в характере онтогенеза у животных разного таксономического положения. В работе было показано, что из двух видов птиц реакция на тироурацил была получена у голубей и не обнаружена у кур. Из млекопитающих реакция была обнаружена у крыс и отсутствовала у морских свинок. Что общего в онтогенезе разных классов позвоночных, обнаруживших наличие или отсутствие реакции гипертрофии щитовидной железы под действием тироурацила? Тиреоидный аппарат у крыс и голубей реагировал на введение тироурацила; в щитовидных железах морских свинок и кур в тех же условиях не проявилось признаков гипертрофии. Известно, что щитовидные железы у крыс и голубей начинают дифференцироваться сравнительно поздно, тогда как у кур и морских свинок дифференцировка тиреоидного аппарата заканчивается еще в период эмбриональной жизни (Benazzi, 1932; Войткевич, 1935). Развитие эндокринной системы у тех и у других животных находится в тесной связи с общим развитием организма. Крысы в момент рождения и голуби в момент вылупления из яйца оказываются еще недостаточно развитыми — они беспомощны, слепы, голы, их эндокринные органы не закончили дифференцировки. В противоположность этому морские свинки и куры к моменту появления на свет вполне сформированы, и они сразу же способны к активному образу жизни. Общее состояние организма находится в очевидной зависимости от функции эндокринных органов. К моменту появления на свет у морских свинок и кур щитовидные железы имеют нормальную структуру и признаки усиленной функции. У этих животных функция тиреоидного аппарата начинается на поздних стадиях эмбриогенеза. Характерно и то, что период постэмбрионального развития у кур и морских свинок довольно растянут и в течение этого времени особо резких колебаний в функции щитовидных желез не наблюдается. Иначе развиваются крысы и голуби. Рост этих животных продолжается сравнительно короткий промежуток времени. В функции щитовидных желез и гипофиза у этих животных наблюдаются очень резкие изменения, связанные с усиленной отдачей гормональных начал в гуморальную среду. Период усиленного формообразования у крыс и голубей сопровождается резким повышением секреторных процессов в щитовидных железах и железистой доле гипофиза. Следовательно, тиреоидный аппарат крыс и голубей характеризуется тем, что его дифференцировка в онтогенезе заканчивается сравнительно поздно и он обладает потенцией к исключительно широкому изменению своей функции в период постэмбриональной жизни. У морских свинок и кур щитовидные

железы формируются рано, в их функции не наблюдается значительных колебаний, что может одновременно рассматриваться как показатель их ограниченной потенции к изменению функции. Во всяком случае, есть достаточно оснований говорить о более быстром сужении функциональных потенций тиреоидного аппарата в онтогенезе морских свинок и кур, нежели в онтогенезе крыс и голубей. Это положение получило, как мы полагаем, прекрасное подтверждение в опытах с введением тироурацила, в которых было показано, что тиреоидный аппарат кур и морских свинок не обнаруживает реакции гипертрофии, тогда как последняя ярко проявляется у крыс и голубей. Само собой разумеется, что таксономические различия в онтогенезе касаются не только щитовидной железы, но и железистой доли гипофиза. Известно, что функция щитовидной железы контролируется гормоном базофильных клеток железистой доли гипофиза. Реакция гиперплазии щитовидных желез на тироурацил и ее степень определяются величиной стимулирующего влияния со стороны гипофиза. (Напомним, что в отсутствии гипофиза у крыс щитовидные железы под влиянием тироурацила не обнаруживают признаков гипертрофии). Последняя различна у животных разных видов и на разных стадиях онтогенеза у животных одного вида. Эти изменения в соотношении щитовидных желез и гипофиза в процессе онтогенеза нами были продемонстрированы достаточно детально на примере белых крыс и, отчасти, кур. Мы подробно проанализировали различия в онтогенезе эндокринных органов и в реакции на тироурацил у двух представителей класса млекопитающих и у двух видов птиц. Нет необходимости доказывать, что установленные для упомянутых видов различия найдут подтверждение и у ряда других видов, так как известно большое число млекопитающих и птиц, которые по интересующим нас признакам могут быть отнесены к двум различным по характеру своего онтогенеза группам.

Материалы настоящей работы показали, что видовые различия в функции эндокринных органов и тем самым различия в реакции последних на тироурацил зависят от ряда особенностей, присущих онтогенезу каждого вида животных и определяющих видовую специфику постэмбрионального периода развития. Изучение влияния на организм тироурацила представляет интерес не только в плоскости изучения его биологического действия, но и позволяет детальнее изучить природу тех интимных связей, которые слагаются в процессе онтогенеза между компонентами эндокринной системы данного вида животных и отличают группы животных разного таксономического положения.

РЕЗЮМЕ

Основные положения работы могут быть резюмированы следующим образом:

1. У шести видов животных, значительно отличающихся по таксономическому положению, были изучены: соотношение в размерах железистой доли гипофиза и щитовидных желез, показатели гормональной активности этих желез и различия в реакции на тироурацил.

2. Показатель биологической активности стандартной единицы массы железистой ткани гипофиза у взрослых животных разных видов ($\delta\delta$) не одинаков и находится в прямой зависимости от общих размеров железы. У белых крыс относительные размеры гипофиза и показатель его обогащенности тиреотрофным гормоном наиболее значительны. Понижающаяся градация обоих показателей установлена в таком порядке: кролики, морские свинки, голуби, куры, черепахи.

3. В размерах и биологической активности щитовидных желез существенных видовых различий не установлено. Относительный вес щитовидных желез у разных видов колеблется около одинаковой величины (10 мг на 100 г веса тела).

4. Объем железистой ткани гипофиза и соответственно количество продуцируемого тиреоактиватора, приходящегося на единицу массы тиреоидной ткани, уменьшаются от вида к виду в последовательности, отмеченной выше.

5. Эффект гипертрофии и гиперплазии щитовидных желез при введении тироурацила проявился наиболее значительно у крыс и в меньшей степени у кроликов и голубей. Эффект отсутствовал у морских свинок, кур и черепах.

6. Видовые особенности в реакции щитовидных желез на тироурацил не являются постоянными. Они изменяются в связи с возрастом, в зависимости от изменения соотношения между гипофизом и щитовидной железой.

7. В процессе онтогенеза постепенно уменьшаются относительный объем железистой доли гипофиза и количество приходящегося на единицу массы тиреоидной ткани тиреоактиватора.

8. Соотношение между гипофизом и щитовидными железами по ряду показателей у кур в первое время после вылупления имеет величины, близкие к таковым у крыс на более поздних стадиях онтогенеза. В том и другом случае имеется реакция щитовидных желез на тироурацил.

9. У крыс степень гипертрофии щитовидных желез и величина редукции гормонального запаса под влиянием тироурацила с возрастом постепенно падают, что находится в соответствии с прогрессирующим уменьшением относительных размеров железистой доли гипофиза.

10. Различия в реакции на тироурацил могут быть поставлены в связь с видовыми особенностями онтогенеза эндокринной системы.

11. У крыс и голубей секреторный аппарат щитовидной железы и гипофиза начинает функционировать сравнительно поздно, обнаруживая в постэмбриональном периоде развития значительную амплитуду изменений. У этих видов и во взрослом состоянии сохраняется способность тиреоидной ткани к гиперплазии при введении тироурацила.

12. У морских свинок и кур дифференцировка тиреоидного аппарата завершается рано, и орган начинает функционировать уже на поздних стадиях эмбриогенеза. В продолжительный период постэмбриональной жизни колебания в функции железы незначительны. У этих видов во взрослом состоянии тиреоидная ткань не обнаруживает признаков гиперплазии под влиянием тироурацила.

13. Введение в организм тироурацила позволяет изучить не только его биологическое действие, но и выяснить характер динамических связей между железами внутренней секреции.

14. Таксономические различия в реакции организма на тироурацил могут быть объяснены только при изучении особенностей онтогенеза сравниваемых видов животных.

ЛИТЕРАТУРА

- Войткевич А. А., Тр. Инст. морфогенеза, 3, 169, 1935; Физиол. журн. СССР, 31, 332, 1945; Вестн. Акад. Наук Каз. ССР, 10, 34, 1946.
 Кабак Я. М. и Е. В. Павлова, Бюлл. экпер. биол. и мед., 21, 17, 1946.
 Astwood F. B., J. Sullivan, A. Bissell a. Tyslowitz, Endocrinol., 39, 210, 1943.
 Bennazi M. Arch. ital. Anat. e di Embriol., 27, 314, 1932.
 Gorbman A. Quart. Rev. Biol., 16, 294, 1941.

- MacKenzie J. B., C. G. MacKenzie a. E. C. MacCollum, *Science*, 94, 518, 1941.
 MacKenzie C. G. a. J. B. MacKenzie. *Endocrinol.*, 32, 185, 1943.
 Mixner J. P., F. P. Reineke a. C. W. Turner. *Endocrinol.*, 34, 168, 1944.
 Rowlands W. a. A. S. Parkes. *J. Physiol.*, 88, 298, 1936.
 Saxton J. a. L. Loeb. *Anat. Rec.*, 69, 261, 1937.
 Schmidt J. G. *Endocrinol.*, 27, 461, 1937.
 Van-Dyke H. B., *The Physiology and Pharmacology of the Pituitary Body*. Chicago, Univ. Press, 2, 1939.
-

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ ЗА 1947 г.

- Аничков С. В. Действие кураре на каротидные клубочки. (Фармакологический анализ каротидных химиорецепторов). Стр. 267.
- Аничков С. В. и А. А. Белоус. Механизм антидиуретического действия ганглионарных ядов. Стр. 787.
- Анохин П. К. и А. И. Шумилина. Анализ афферентной функции аортального нерва в условиях изменяющегося кровяного давления. Стр. 273.
- Асратян Э. А. Кора большого мозга и приспособительные явления в поврежденном организме. Сообщение V. Опыты с разрушением лабиринтов. Стр. 289.
- Бабский Е. Б. и П. Ф. Минаев. Влияние аденозинтрифосфата и продуктов его расщепления на чувствительность мышц к ацетилхолину и холину. Стр. 773.
- Бакурадзе А., И. Беритов и А. Ройтбак. Об электрических проявлениях процесса торможения в спинном мозгу. Стр. 737.
- Белоус А. А. и С. В. Аничков. см. Аничков С. В. и А. А. Белоус.
- Беренштейн Ф. Я. К вопросу о влиянии микроэлементов на активность гормонов. Стр. 209.
- Беритов И. С. О психонервных основах установочного действия внешней обстановки в индивидуальном поведении. Стр. 301.
- Беритов И., см. Бакурадзе А., И. Беритов и А. Ройтбак.
- Беритов И. и А. Ройтбак. Характеристика и происхождение электрических потенциалов спинного мозга лягушки. Стр. 29.
- Беритов И. и А. Ройтбак. Характеристика и происхождение электрических потенциалов задних корешков спинного мозга лягушки. Стр. 49.
- Беритов И. и А. Ройтбак. Характеристика и происхождение биотоков передних корешков спинного мозга лягушки. Стр. 157.
- Бернштейн Н. А. и М. Н. Ливанов. К вопросу о структурном анализе биоэлектрических кривых. (По поводу статьи проф. Л. Слепая „Частотный анализ биоэлектрических процессов“). Стр. 259.
- Быков К. М. и В. Н. Черниговский. Интероцепторы желудка. Стр. 3.
- Быков К. М. и В. С. Шевелева. Возбудимо-тормозная система симпатического ганглия. Стр. 311.
- Быков К. М. и В. Н. Черниговский. О принципе временной связи и его значении в физиологии. Стр. 689.
- Вацуро Э. Г. О некоторых новых принципах в учении о высшей нервной деятельности. Стр. 327.
- Вейс Р. А. и В. М. Карасик. О центральном и периферическом антагонизме между кураре и простигмином. Стр. 229.
- Верещагин С. М. и Е. К. Жуков. Новые данные об иннервации тонуса в скелетных мышцах лягушки. Стр. 335.
- Веселкин Н. В. и В. М. Веселкина. Влияние денервации и тендотомии на способность мышц к фосфорилированию. Стр. 345.
- Веселкина В. М., см. Веселкин Н. В. и В. М. Веселкина.
- Владимирова Г. Е., И. А. Пелишенко и А. П. Уринсон. Ход обновления фосфорсодержащих веществ в человеческих эритроцитах. Стр. 351.
- Войткевич А. А. Видовые и возрастные различия в реакции основных эндокринных органов на тироуранил. Стр. 791.
- Волохов А. А. Анализ некоторых форм рефлекторной деятельности в эмбриогенезе. Стр. 361.
- Воронин А. Г. К вопросу об имитационных способностях у низших обезьян. Стр. 373.
- Воронцов Д. С. Токи действия скелетных мышц лягушки. Стр. 81.
- Воскресенская А. К. Функциональные особенности нервно-мышечного прибора крыльев у насекомых. Стр. 318.
- Гершуни Г. В. Изучение субсенсорных реакций при деятельности органов чувств. Стр. 393.
- Гязян Д. М. Влияние кортина на периодическую деятельность голодного желудка. Стр. 221.
- Гязян Д. М. Влияние частичной экстирпации надпочечников на моторную функцию голодного желудка. Стр. 225.

- Гинецинский А. Г. Холинэргическая структура мышечного волокна. Стр. 413.
- Гинецинский А. Г. Электрические и химические факторы в процессе нервно-мышечного проведения. Стр. 763.
- Джанелидзе Г. Ю. О приложении теорий упруго-вязких сред к крутильным колебаниям. Стр. 429.
- Жуков Е. К., см. Верещагин С. М. и Е. К. Жуков.
- Загорюлько Л. Т. О механизме взаимодействий и взаимоотношений афферентных систем. Стр. 433.
- Закс М. Г. и М. А. Замкова. Роль щитовидной железы в эмбриогенезе позвоночных. Стр. 449.
- Закс М. Г., М. Э. Керсанов, М. Э. Харшан и К. С. Чернова. О реакции Манойлова на вегетативные вещества. Стр. 111.
- Закс М. Г. и Г. Б. Тверской. О влиянии тиомочевины на метаморфоз бесхвостых амфибий. Стр. 235.
- Замкова М. А. см. Закс М. Г. и М. А. Замкова.
- Зимкин Н. В. О функциональной структуре рефлекса. Сообщение V. Особенности функциональных структур рефлекса при действии ядов, нарушающих нормальную координацию (стрихнин, алкоголь), и снотворных веществ. Стр. 61.
- Зимкин Н. В. О регуляции головным мозгом функционального состояния спинного мозга. Сообщение II. Длительная фиксация в спинном мозгу исходного функционального состояния после декапитации или разрушения головного мозга. Стр. 147.
- Зимкин Н. В. и В. И. Медведев. О регуляции головным мозгом функционального состояния спинного мозга. Сообщение I. Стимулирующие и угнетающие влияния продолговатого мозга на спинной мозг лягушки. Стр. 129.
- Итина Н. А. Реактивность локомоторных мышц беспозвоночных на парасимпатомиметические вещества. Стр. 101.
- Карасик В. М. Фармакологический анализ автомата. Стр. 463.
- Карасик В. М., см. Вейс Р. А. и В. М. Карасик.
- Кекчеев К. Х. О рефлекторном изменении адаптационно-трофических влияний вегетативной нервной системы на возбудимые ткани человеческого организма. Стр. 475.
- Керсанов М. Э., см. Закс М. Г., М. Э. Керсанов и др.
- Корнакова Е. В., Г. М. Франк и Л. Н. Штейнгауз. О структурных процессах в нерве. Стр. 483.
- Котляров И. И. Колориметрический микрометод определения азота. Стр. 123.
- Купалов П. С. О деятельности корковых центров по данным анализа кривых условной секреции. Стр. 493.
- Купалов П. С. О механизме замыкающей функции головного мозга. Стр. 699.
- Лазарев Н. В. и Л. С. Саламон. Об одной мало изученной стороне действия сульфаниламидных соединений. Стр. 501.
- Лебединский А. В. и Н. И. Михельсон. Упруго-вязкие свойства скелетной мышцы и их изменения под влиянием симпатической иннервации. Стр. 505.
- Лебединский А. В. и Н. Г. Саввин. Об отношении симпатической иннервации к реакции сократительных образований на эфферентные влияния различного типа. Стр. 749.
- Ливанов М. Н., см. Бернштейн Н. А. и М. Н. Ливанов.
- Ливанов М. Н. и А. М. Рябиновская. К вопросу о локализации изменений в электрических процессах коры головного мозга кролика при становлении оборонительного условного рефлекса на ритмический раздражитель. Стр. 523.
- Логунова К. С. Электрограмма умирающего и остановившегося сердца. Стр. 193.
- Марусева А. М. О деятельности проприоцепторов различных мышечных групп лягушки. Стр. 535.
- Медведев В. И., см. Зимкин Н. В. и В. И. Медведев.
- Минаев П. Ф., см. Бабский Е. Б. и П. Ф. Минаев.
- Михалева О. А. О тоне центров блуждающих нервов у животных в онтогенезе. Стр. 547.
- Михельсон Н. И., см. Лебединский А. В. и Н. И. Михельсон.
- Моисеев Е. А. Исследования хроматофильного вещества цитоплазмы нервных клеток при помощи ультрафиолетового микроскопа. Сообщение I. Нервные клетки спинальных ганглиев взрослого животного. Стр. 557.
- Моисеев Е. А., М. А. Обухова и А. В. Тонких. Нейроэндокринные факторы в происхождении пневмоний. Сообщение VI. К вопросу об изменении водно-солевого обмена при раздражении верхних шейных симпатических узлов. Стр. 565.
- Насонов Д. Н. и К. С. Равдоник. Реакция изолированных поперечно-полосатых мышц на слышимые звуки. Стр. 571.
- Никитин П. И. Метод графической регистрации желудочной секреции у птиц. Стр. 255.
- Обухова М. А., см. Моисеев Е. А., М. А. Обухова и А. В. Тонких.
- Орбели Л. А. О второй сигнальной системе. Стр. 675.

- Палладин А. В., К вопросу о белках серого и белого вещества головного мозга. Стр. 727.
- Пахомов А. Н. Новая методика измерения и графической регистрации мышечного тонуса и применение ее к изучению физиологии сна у человека. Стр. 245.
- Пелищенко И. А., см. Владимиров Г. Е., И. А. Пелищенко и А. П. Уринсон.
- Петрова М. К. Сильный и сильнейший представители сангвинического темперамента в различных условиях эксперимента. Стр. 583.
- Пинес Л. Я. К вопросу о явлениях рекапитуляции в онтогенезе мозга человека. Стр. 709.
- Промптов А. Н. Опыт классификации имитационных явлений на основе экспериментального изучения поведения птиц. Стр. 595.
- Равдоник К. С., см. Насонов Д. Н. и К. С. Равдоник.
- Разенков И. П. и Ю. Н. Успенский. Материалы по изучению деятельности желудочных желез у человека с фистулами (стомами) желудка, пищевода и тонкой кишки при целых и перерезанных блуждающих нервах. Стр. 603.
- Ройтбак А., см. Беритов И. и А. Ройтбак.
- Ройтбак А. Механизм деятельности дыхательного центра лягушки. Сообщение I. Стр. 171.
- Ройтбак А. Механизм деятельности дыхательного центра лягушки. Сообщение II. Стр. 183.
- Ройтбак А., см. Бакурадзе А., И. Беритов и А. Ройтбак.
- Росин Я. А. Лечение экспериментального травматического шока методом непосредственного воздействия на вегетативные центры. Стр. 199.
- Рябиновская А. М., см. Ливанов М. Н. и А. М. Рябиновская.
- Саввин И. Г., см. Лебединский А. В. и И. Г. Саввин.
- Саламон Л. С., см. Лазарев Н. В. и Л. С. Саламон.
- Солдатенков П. Ф. Ангсиостомия воротной и печеночной вен у овец. Стр. 121.
- Тверской Г. Б., см. Закс М. Г. и Г. Б. Тверской.
- Тетяева М. Б. Реституция секреции и движений желудка в условиях регенерации блуждающих нервов у собак. Стр. 613.
- Тонких А. В., см. Моисеев Е. А., М. А. Обухова и А. В. Тонких.
- Уринсон А. П., см. Владимиров Г. Е., И. А. Пелищенко и А. П. Уринсон.
- Успенский Ю. Н., см. Разенков И. П. и Ю. Н. Успенский.
- Фольбоорт Г. В. Адаптационно-трофическое влияние симпатической нервной системы на железистые органы. Стр. 629.
- Франк Г. М., см. Корнакова Е. В., Г. М. Франк и Л. Н. Штейнгауз.
- Харшан М. Э., см. Закс М. Г., М. Э. Керсанов и М. Э. Харшан и др.
- Худорожева А. Т. Функциональные свойства нервно-мышечной системы на железистые органы. Стр. 639.
- Цобкалло Г. И. Адаптационно-трофическая функция симпатической нервной системы и свертывание крови. Стр. 653.
- Черниговский В. Н. Исследование механизмов хеморецепции. Сообщение I. Стр. 17.
- Черниговский В. Н. Интероцепторы и скелетная мускулатура. Сообщение I. Влияние раздражения интероцепторов кишечника и мочевого пузыря (механорецепторов) на скелетные мышцы. Стр. 657.
- Черниговский В. Н., см. Быков К. М. и В. Н. Черниговский.
- Чернова К. С., см. М. Г. Закс, М. Э. Керсанов, М. Э. Харшан и К. С. Чернова.
- Шевелева В. С., см. Быков К. М. и В. С. Шевелева.
- Штейнгауз Л. Н., см. Корнакова Е. В., Г. М. Франк и Л. Н. Штейнгауз.
- Шумилина А. И., см. Анохин П. К. и А. И. Шумилина.

СОДЕРЖАНИЕ

т. XXXIII

„Физиологического журнала СССР им. И. М. Сеченова“ за 1947 г.

№ 1	Стр.	
К. М. Быков и В. Н. Черниговский. Интероцепторы желудка . . .	3	
В. Н. Черниговский. Исследование механизмов хеморецепции. Сообщение I.	17	
И. Беритов и А. Ройтбак. Характеристика и происхождение электрических потенциалов спинного мозга лягушки	29	
И. Беритов и А. Ройтбак. Характеристика и происхождение электрических потенциалов задних корешков спинного мозга лягушки.	49	
Н. В. Зимкин. О функциональной структуре рефлекса. Сообщение V. Особенности функциональных структур рефлекса при действии ядов, нарушающих нормальную координацию (стрихнин, алкоголь), и снотворных веществ	61	
Д. С. Воронцов. Токи действия скелетных мышц лягушки	81	
Н. А. Итина. Реактивность локомоторных мышц беспозвоночных на параскипатоимитические вещества	101	
М. Г. Закс, М. Э. Керсанов, М. Э. Харшан и К. С. Чернова. О реакции Манойлова на вегетативные вещества	111	
П. Ф. Солдатеилов. Ангиостомия воротной и печеночной вен у овец	121	
И. И. Котляров. Колориметрический микрометод определения азота	123	
		в спинном мозгу исходного функционального состояния после декапитации или разрушения головного мозга 147
		И. Беритов и А. Ройтбак. Характеристика и происхождение биотоков передних корешков спинного мозга лягушки 157
		А. И. Ройтбак. Механизм деятельности дыхательного центра лягушки. Сообщение I. 171
		А. И. Ройтбак. Механизм деятельности дыхательного центра лягушки. Сообщение II. 183
		В. С. Логунова. Электрограмма умирающего и остановившегося сердца 193
		Я. А. Росин. Лечение экспериментального травматического шока методом непосредственного воздействия на вегетативные центры. 199
		Ф. Я. Беренштейн. К вопросу о влиянии микроэлементов на активность гормонов 209
		Д. М. Гэгзян. Влияние кортида на периодическую деятельность голодного желудка 221
		Д. М. Гэгзян. Влияние частичной экстирпации надпочечников на моторную функцию голодного желудка 225
		Р. А. Вейс и В. М. Карасик. О центральном и периферическом антагонизме между кураре и простигмином 229
		М. Г. Закс и Г. Б. Тверской. О влиянии тиомочевины на метаморфоз бесхвостых амфибий 235
		<u>А. Н. Пахомов.</u> Новая методика измерения и графической регистрации мышечного тонуса и применение ее к изучению физиологии сна у человека 245
		П. И. Никитин. Метод графической регистрации желудочной секреции у птиц
		Н. А. Беренштейн и М. Н. Ливанов. К вопросу о структурном анализе биоэлектрических кривых. (По поводу статьи проф. А. Слепяна „Частотный анализ биоэлектрических процессов“) 259
№ 2		
Н. В. Зимкин и В. И. Медведев. О регуляции головным мозгом функционального состояния спинного мозга. Сообщение I. Стимулирующие и угнетающие влияния продолговатого мозга на спинной мозг лягушки	129	
Н. В. Зимкин. О регуляции головным мозгом функционального состояния спинного мозга. Сообщение II. Длительная фиксация		

№ 3

- С. В. Аничков. Действие кураре на каротидные клубочки. (Фармакологический анализ каротидных хеморецепторов) 267
- И. К. Анохин и А. И. Шумилина. Анализ афферентной функции аортального нерва в условиях изменяющегося кровяного давления. 273
- Э. А. Асратян. Кора большого мозга и приспособительные явления в поврежденном организме. Сообщение V. Опыт с разрушением лабиринтов 289
- И. С. Беритов. О психонервных основах установочного действия внешней обстановки в индивидуальном поведении 301
- К. М. Быков и В. С. Шевелева. Возбудимо-гормональная система симпатического ганглия 311
- Э. Г. Вадура. О некоторых новых принципах в учении о высшей нервной деятельности 327
- С. М. Вережагин и Е. К. Жуков. Новые данные об иннервации тонуса в скелетных мышцах лягушки 335
- Н. В. Веселкин и В. М. Веселкина. Влияние денервации и тенотомии на способность мышц к фосфорилированию 345
- Г. Е. Владимиров, И. А. Пелишенко и А. П. Уринсон. Ход обновления фосфоросодержащих веществ в человеческих эритроцитах 351
- А. А. Волохов. Анализ некоторых форм рефлекторной деятельности в эмбриогенезе 361
- Л. Г. Воронин. К вопросу об имитационных способностях у низших обезьян 373
- А. К. Воскресенская. Функциональные особенности нервно-мышечного прибора крыльев у насекомых 381

№ 4

- Г. В. Гершун и. Изучение субсенсорных реакций при деятельности органов чувств 393
- А. Г. Гинединский. Холинэргическая структура мышечного волокна 413
- Г. Ю. Дженалидзе. О приложениях теорий упруго-вязких сред к крутильным колебаниям 429
- Л. Т. Загоруйко. О механизме взаимодействий и взаимоотношений афферентных систем 433
- М. Г. Закс и М. А. Замкова. Роль щитовидной железы в эмбриогенезе позвоночных 449
- М. Карасик. Фармакологический анализ автоматии 463
- 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. Саломон. Об одной малоизученной 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

№ 5

- М. Н. Ливанов и А. М. Рябиновская. К вопросу о локализации изменений в электрических процессах коры головного мозга кролика при становлении оборонительного условного рефлекса на ритмический раздражитель 523
- А. М. Марусева. О деятельности проприоцепторов различных мышечных групп лягушки 535
- О. А. Михалева. О тонусе центров блуждающих нервов у животных в онтогенезе 547
- Е. А. Моисеев. Исследования хроматофильного вещества цитоплазмы нервных клеток при помощи ультрафиолетового микроскопа. Сообщение I. Нервные клетки спинальных ганглиев взрослого животного 557
- Е. А. Моисеев, М. А. Обухова и А. В. Тонких. Нейроэндокринные факторы в происхождении пневмоний. Сообщение VI. К вопросу об изменении водно-солевого обмена при раздражении верхних шейных симпатических узлов 565
- Д. Н. Насонов и К. С. Равдоник. Реакция изолированных поперечно-полосатых мышц на слышимые звуки 571
- М. К. Петрова. Сильный и слабейший представители сангвинического темперамента в различных условиях эксперимента 583
- А. Н. Промитов. Опыт классификации имитационных явлений на основе экспериментального изучения поведения птиц 597
- И. П. Разенков и Г. Н. Успенский. Материалы по изучению деятельности желудочных желез у человека с фистулами (стомами) желудка, пищевода и тонкой кишки при целых и перерезанных блуждающих нервах 605
- М. Б. Тетяева. Реституция секреции и движений желудка в усло-

виях регенерации блуждающих нервов у собак	613	Л. Я. Пинес. К вопросу о явлениях рекапитуляции в онтогенезе мозга человека	709
Г. В. Фольборт. Адаптационно-трофическое влияние симпатической нервной системы на железистые органы	629	А. В. Палладин. К вопросу о белках серого и белого вещества головного мозга	727
А. Т. Худорожева. Функциональные свойства нервно-мышечного прибора в онтогенезе	639	А. Бакурадзе, И. Беритов и А. Ройтбак. Об электрических проявлениях процесса торможения в спинном мозгу	737
Г. И. Цобкалло. Адаптационно-трофическая функция симпатической нервной системы и свертывание крови	653	А. В. Лебединский и Н. Г. Саввин. Об отношении симпатической иннервации к реакции сократительных образований на эфферентные влияния различного типа.	749
В. Н. Черниговский. Интероцепторы и скелетная мускулатура. Сообщение I. Влияние раздражения интероцепторов кишечника и мочевого пузыря (механорецепторов) на скелетные мышцы	659	А. Г. Гинединский. Электрические и химические факторы в процессе нервно-мышечного проведения	763
№ 6		Е. Б. Бабский и П. Ф. Минаев. Влияние аденозинтрифосфата и продуктов его расщепления на чувствительность мышцы к ацетилхолину и холину	773
Л. А. Орбели. О второй сигнальной системе	675	С. В. Аничков и А. А. Белоус. Механизм антидиуретического действия ганглионарных ядов	787
К. М. Быков и В. Н. Черниговский. О принципе временной связи и его значении в физиологии	689	А. А. Войткевич. Видовые и возрастные различия в реакции основных эндокринных органов на тиротрицил	791
П. С. Купалов. О механизме замыкательной функции головного мозга	699	Именной указатель за 1947 г.	804
		Содержание т. XXXIII	807

Подписано к печати 15/X 1947 г.
М — 05994

Печ. л. $8\frac{1}{2}$
Тираж 3100.

Уч.-изд. л. $12\frac{1}{2}$
Зак. № 674

1-я Типография Издательства Академии Наук СССР. Ленинград, В. О., 9 линия, 12

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Л. А. Орбели. О второй сигнальной системе	675
К. М. Быков и В. Н. Черниговский. О принципе временной связи и его значении в физиологии	689
П. С. Купалов. О механизме замыкательной функции головного мозга . . .	699
Л. Я. Пинес. К вопросу о явлениях рекапитуляции в онтогенезе мозга человека	709
А. В. Палладин. К вопросу о белках серого и белого вещества головного мозга	727
А. Бакурдзе, И. Беритов и А. Ройтбак. Об электрических проявлениях процесса торможения в спинном мозгу	737
А. В. Лебединский и Н. Г. Саввин. Об отношении симпатической иннер- вации к реакции сократительных образований на эфферентные влияния различного типа	749
А. Г. Гинединский. Электрический и химический факторы в процессе нервно-мышечного проведения	763
Е. Б. Бабский и П. Ф. Минаев. Влияние аденозинтрифосфата и продуктов его расщепления на чувствительность мышцы к ацетилхолину и холину . .	773
С. В. Аничков и А. А. Белоус. Механизм антидиуретического действия ганглионарных ядов	787
А. А. Войткович. Видовые и возрастные различия в реакции основных эндокринных органов на тиоурацил	791
Именной указатель за 1947 г.	804
Содержание т. XXXIII	807



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 перечисляемых 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. Фотоснимки, 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., 19, 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.

Редакция