П-1

THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY OF USSR

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА

Том XXXII

№ 5

1946

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.

Ответственный редактор академик *Л. А. ОРБЕЛИ*

Редакционная коллегия:

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

Инв. 8

ВЛИЯНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ THALAMI OPTICI И ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ ОБЛАСТИ НА ВЫСШУЮ НЕРВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

В. С. Дерябин

Институт эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. акад. И. П. Павлова Академии Медицинских Наук СССР

Поступило 17 X 1945

Рядом работ, вышедших из лабораторий Л. А. Орбели, установлено, что роль симпатической нервной системы как регулятора функциональной способности возбудимых тканей простирается и на анимальную нервную систему, при этом как на периферические рецепторы, так и на различные отделы центральной нервной системы. Установлено было путем непосредственного раздражения гипоталамической области влияние симпатической нервной системы на рефлекторную деятельность спинного мозга (Тонких), влияние раздражения шейных симпатических нервов на функционирование продолговатого мозга (Савич и Крестовников) и hypothalami (Стрельцов) и, наконец, влияние шейного симпатического нерва на работу коры головного мозга (Асратян).

Целью настоящей работы явилось исследование влияния повреждения гипоталамической области с ее центрами вегетативной нервной системы на высшую нервную деятельность.

Опыты велись на собаке Полкан (вес 32 кг). Собака флегматического типа, малоподвижная, неторопливая, с хорошо развитыми процессами возбуждения и торможения. Работа велась по обычной методике с изоляцией животного в звуконепроницаемой камере. У Полкана были выработаны пищевые условные рефлексы на звонок, свет и метроном. 80 ударов метронома служили в качестве условного раздражения, на 120 ударов была выработана дифференцировка. Различение 176 ударов от 120 было достигнуто на 15-м применении дифференцировочного раздражения. Одно время наблюдалась задержка в еде от 3 до 10 секунд; переходом на совпадающие условные рефлексы (5 секунд) эти явления были устранены. 11 I 1935 Л. А. Орбели произвел у Полкана повреждение гипоталамической области. Операция проводилась под морфийно-хлороформным наркозом. Введено под кожу 16 см^3 1%-го раствора морфия. После разреза мягких покровов головы на левой половине черепа мышцы были отодвинуты распатором; трепаном сделано маленькое отверстие в кости; в теменную область левого полушария введена хирургическая ложечка на глубину около 3.5 см, дважды повернута вокруг продольной оси, вынута, еще раз введена в том же направлении, — поворот повторен, и ложечка удалена. На первый поворот ложечки собака реагировала стоном. Кровотечение при операции было ничтожное. Всю ночь после операции и следующий день

собака лаяла и выла (от боли?). Состояние животного: голова повернута вправо; тикообразные подергивания; расстройство проприоцептивной чувствительности; при попытке ходить — валится вправо; переднюю правую лапу ставит на тыл стопы, задняя (правая) отходит в сторону, скользя по полу; при еде хватает зубами край чашки, иногда — руку, держащую чашку; чувствительность на правых конечностях резко понижена.

Эти явления наблюдались недолго и стали быстро сглаживаться. Через 8 дней после операции (19 I) собака бойко бежала в камеру для опытов. При перепрыгивании через порог камеры упала. На станок вскочить не могла — правая нога действует плохо.

Температура на следующий день после операции поднялась до 39.2° (пульс 116), но через несколько дней и температура, и пульс были такими же как и обычно.

Опыты начаты 19 I 1935. Условные рефлексы не вызывались; безусловные были низки: в январе равнялись в среднем 832 делениям, а в течение месяца перед операцией средняя величина их была 1549 делений. До 16 II собака во время опытов почти все время лаяла и выла по всякому ничтожному поводу или вовсе без всякой видимой причины. Через месяц после операции разницы в кожной чувствительности справа и слева установить было нельзя. Движения улучшились. При поглаживании против шерсти по правой половине спины легко вызывался чесательный рефлекс. С 16 II Полкан скулить перестал. Безусловные рефлексы повысились, но задержка в еде стала постоянной и доходила до 25 секунд. С 23 II по 17 III применялись совпадающие раздражения (5 секунд), но это не устранило ни задержки в еде, ни торможения условных рефлексов. Применение дифференцировочного раздражения растормаживающего действия не оказывало.

С 25 III (через 2.5 месяца после операции) начата выработка условного рефлекса на бульканье. Произведено 192 сочетания, но временной связи не образовалось. Безусловные рефлексы оставались пониженными (1195 делений в среднем). Чтобы выяснить, способна ли собака вообще образовывать временные связи, была сделана попытка образовать двигательный условный рефлекс на болевое раздражение. В качестве условных раздражителей применялись шипение и прерывистый звук детского рожка, а болевое раздражение левой стопы производилось электрическим током от городской сети, редуцированным посредством реостата до 80 вольт. На звук рожка условный рефлекс был получен на 6-м сочетании, а на шипение — уже на 3-м.

На основании этих ориентировочных опытов можно было заключить, что при применении резко возбуждающего безусловного раздражителя временная связь у собак может быть образована.

Был поставлен ряд опытов с введением химических веществ. 22 и 23 III (почти через 2.5 месяца после операции) собаке было введено подкожно 0.4 и 0.8 см^3 раствора адреналина (1 : 1000). На условные и безусловные рефлексы это не оказало влияния, но собака вела себя, так же как и в первые дни после операции: скулила, широко открывая рот и подняв хвост.

30 IV был введен пилокарпин — 0.002 г. У собаки все время происходило слюноотделение и условное раздражение его не повышало. Задержки перед едой, наблюдавшейся в предшествующих и последующих опытах, при этом не отмечалось. Почти двухмесячный перерыв в работе (июль, август) не принес улучшения: условные рефлексы попрежнему не вызывались, безусловные рефлексы оставались сниженными. Задержка в еде (например, 9 IX) продолжалась в некоторых случаях до 20 секунд, при этом натуральные условные рефлексы

отсутствовали — корм находился перед собакой, а слюноотделение не наступало.

Ежедневная дача брома (по 3 г) увеличивала безусловные рефлексы, появлялись первые признаки отравления, а условные рефлексы отсутствовали. Бром (3.0) с кофеином (0.02 г) на 9-й день повысили безусловные рефлексы до 1550 делений, но условные раздражения оставались недействительными. Задержка в еде при этом исчезла и наблюдалась лишь при более длительных промежутках между раздражениями.

Для повышения возбудимости мозга с 11 VI собаке вводился под кожу coffeinum natrio-benzoicum в дозах от 0.1 до 0.8 (табл. 1).

Действие кофеина проявлялось лишь во второй половине опытов, даже к концу, и было не постоянно. Доза 0.1 г вводилась 11 VI и 19 IX. В первый раз она вызвала условные рефлексы на звонок, во второй раз — нет. Дозы 0.1, 0.3, 0.6 г дали эффект, а промежуточные — 0.2 и 0.4 г — нет. Действие наблюдалось как при бромировании собаки, так и без него. Надо отметить, что задержка в еде при даче кофеина во вторую половину опыта не наблюдалась. В опыте 1 IX при последнем сочетании собака отказалась от еды, но после подачи корма появился натуральный условный рефлекс в 34 деления, который прежде при отказе собаки от еды или длительной задержке не наблюдался. Таким образом, опыты показали, что, повышая возбудимость коры мозга кофеином, возможно было поднять упавшую высшую нервную деятельность собаки, хотя и в ограниченной степени.

Через 10 месяцев пищевые условные рефлексы все еще отсутствовали, поэтому была предпринята попытка изменить даваемую при опытах пищу. С 10 XI вместо мясо-сухарного порошка давались слегка подсушенные корочки хлеба, а условным раздражителем служило бульканье. Было произведено 313 сочетаний, но условный рефлекс не образовался. Задержка в еде при этом исчезла. Безусловные рефлексы были низки (например, 9 XII—735 делений; 10 XII—899; 13 XII—894).

Попытка восстановить старые пищевые условные рефлексы и выработать новые оказалась безуспешной, но, как показали ориентировочные опыты, у собаки легко образовались временные связи на базе электрокожного раздражения. Поэтому были поставлены опыты с выработкой условных рефлексов на базе безусловных раздражителей, действующих возбуждающе на центральную нервную систему. С 14 XII 1935 начата выработка условного рефлекса на шум мотора с применением в качестве безусловного раздражения 0.148%-го раствора соляной кислоты. Посредством прибора Ганике-Красногорского вливалось 10 см^3 раствора. Рефлекс появился на 38-м сочетании, но еще раньше собака стала облизываться при звуке мотора. С 11 II 1936 вырабатывался условный тормоз на звук свистка (свисток действовал изолированно 5 секунд, затем присоединялся звук мотора, и оба раздражения действовали вместе 20 секунд). Только на 55-м применении условного тормоза появилось полное его действие. До летнего перерыва условный тормозный раздражитель применялся 175 раз, но действие его оставалось непостоянным. Абсолютное различение наблюдалось лишь изредка. Действие раздражителя приходилось угашать повторением подряд по много раз. Так, 25 II (после 33 применений) он был повторен 12 раз подряд и все-таки было слюноотделение — 80 делений. 7 V действие его не угасло после 7 повторений — наблюдалось еще слюноотделение — 38 делений. После перерыва в 2.5 месяца кислотные условные рефлексы в первом же опыте 19 VIII проявились в полной силе и действие условного тормоза было абсолютным. Затем опыты с кислотными условными рефлексами ставились вперемежку с опытами с двигательными условными рефлексами, вырабатывавшимися на почве сильного

Таблица 1

Время опыта		Условные раздражения	Время действ. условн. раздражений (в сек.)	Латентный период (в сек.)	Величина условн. рефлекса (в дел.)	Величина безусловн. рефлекса (в дел.)	Примечание
час.	мин.						
		11 VI 1935					
		В 2 час. 45 мин. впрыснут coffein. natr.-benz. — 0.3					
2	58	М-80	15	—	0	1330	Задержка в еде 7 сек.
3	08	М-80	15	—	0	1596	Задержка в еде 4 сек.
3	11	М-80	15	—	0	1520	Задержка в еде 4 сек.
3	18	М-80	15	—	0	1500	Задержка в еде 7 сек.
3	22	Свет	15	—	0	1530	Задержка в еде 9 сек.
3	28	Звонок	30	10	58	1598	—
3	33	Звонок	20	12	24	1608	—
3	40	Звонок	5	—	0	1540	Задержка в еде 4 сек.
3	43	Звонок	20	13	20	1570	—
3	38	Звонок	5	—	0	1330	—
		8 IX 1935					
		В 4 час. 10 мин. впрыснут coffein. natr.-benz. — 0.3					
4	37	М-80	15	—	0	920	Не ест. Начал есть, когда я покормил с руки
4	45	М-80	15	—	0	900	Задержка в еде 10 сек.
4	53	М-80	15	—	0	860	Задержка в еде 4 сек.
5	02	М-80	15	—	0	1000	—
5	10	М-80	15	—	0	440	Подтекает баллончик
5	15	Звонок	15	—	0	1050	—
5	22	Звонок	15	—	0	1008	—
5	30	Звонок	20	12	40	1096	—
5	34	Звонок	15	10	30	1070	—
5	40	Звонок	15	—	0	932	Ест неохотно
		1 XI 1935					
		В 4 час. 35 мин. впрыснут coffein. natr.-benz. — 0.6					
5	09	М-80	15	—	0	1450	Задержка в еде 5 сек.
5	15	М-80	15	—	0	1380	Задержка в еде 4 сек.
5	26	М-80	15	10	10	1500	—
5	29	М-80	25	10	10	1556	—
5	36	М-80	15	—	0	1350	Задержка в еде 9 сек.
5	41	М-80	15	—	0	1380	Задержка в еде 5 сек.
5	49	М-80	30	14	15	1340	—
5	53	М-80	30	15	60	1373	—
6	00	М-80	25	—	0	34	Есть не стал

болевого раздражения, и действие условного тормоза упрочилось, но после перерыва на 2 недели, во второй половине октября действие ослабело и потребовалось снова его укреплять. С 21 VIII вырабатывался двигательный условный рефлекс на тон звукового генератора с регистрацией движений ноги на ленте кимографа. Применялась методика, описанная Петропавловским (1934) с небольшим изменением: в шине, для придания ей большей пластичности, было сделано не одно, а два подвижных соединения. Напряжение электрического тока от городской сети уменьшалось реостатом до 80 вольт. Звук генератора продолжался 3 секунды, а затем замыкался ток на 7 секунд. Реакция собаки на ток

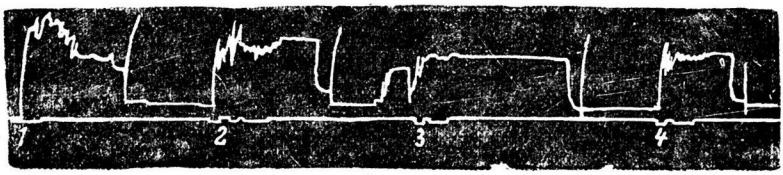

Рис. 1а. Первый опыт. Начало условного раздражения отмечено опусканием отметчика. Вторичное опускание после кратковременного подъема указывает начало совместного действия безусловного и условного раздражения.

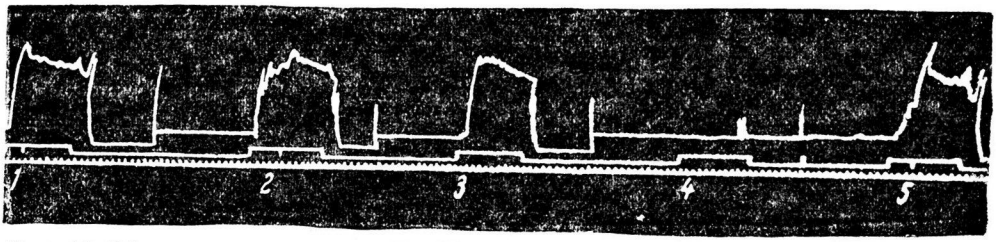

Рис. 1б. Обычный ход опыта (23 X). Поднимание отметчика указывает начало условного раздражения. Кратковременное опускание и поднимание его, отмеченное черточкой, указывает присоединение безусловного раздражения к условному; *3* — условное раздражение не подкреплено; — *4* — дифференцировка.

была очень сильная. Она рычала, лаяла, выла в промежутках между раздражениями и поэтому напряжение тока было понижено до 60, 50 и даже до 40 вольт.

Уже при втором сочетании у собаки наблюдалась условнорефлекторная реакция. Собака завыла при звуке генератора и дала двигательную реакцию (рис. 1а и 1б). Условная двигательная реакция повторялась неизменно и при следующих сочетаниях. После 14 сочетаний другой тон того же звукового генератора стал применяться в качестве дифференцировки. Различение собакой раздражений началось после 58 применений инактивного тона. Но только после 136 сочетаний различение стало твердым.

После применения болевого раздражения собака не хотела итти из клетки в камеру и приходилось ее тащить.

Поведение собаки после операции изменилось. Собака и прежде не очень подвижная, стала совсем малоподвижной, большей частью лежала, как будто спала. Чаще проявлялись агрессивные реакции. Положительная реакция при встрече со мной стала после операции слабее, выражаясь в виде порывистых, довольно нелепых движений. Моторная деятельность восстановилась настолько, что при вскакивании собаки на станок и соскакивании неловкости не замечалось.

После первой операции собака находилась под наблюдением 1 год 10 месяцев. Результаты наблюдения резюмируются так:

1. Тотчас после операции наблюдалась резкая болевая реакция, которая оставалась повышенной в течение месяца, а затем постепенно сгладилась. Нарушение кожной и особенно проприоцептивной чувствительности, сильно выраженное в течение нескольких дней после операции, в дальнейшем исчезло.

2. Изменялось поведение собаки: она стала менее подвижной, почти все время лежала. Чаще обнаруживалась у нее активно-оборонительная реакция на непосредственные (контактные) раздражения; вместе с тем на мелкие раздражения, исходящие из окружающей среды, собака не реагировала.

3. Пищевые условные рефлексы исчезли и не могли быть восстановлены (произведено 1138 сочетаний), новый условный рефлекс не образовался (произведено 313 сочетаний).

4. Появилась задержка в еде. После подачи корма собака не начинала есть в течение некоторого времени (от нескольких до 30 секунд). Натуральные условные рефлексы при этом не появлялись.

5. Адреналин в дозах 0.4 и 0.8 см³ (1 : 1000) через 2.5 месяца после операции не оказал влияния ни на действие условных раздражителей, ни на безусловные рефлексы, но вызвал у собаки такое же состояние возбуждения, которое наблюдалось в течение 1-го месяца после операции.

6. Пилокарпин в дозе 0.002 г также не оказал заметного действия ни на условнорефлекторную деятельность, ни на безусловные рефлексы, но устранил задержку в еде.

7. Длительная дача брома в дозе 0.3 г и брома в той же дозе с coffein. natr.-benz. 0.02 г не восстановили условных рефлексов, и безусловные рефлексы при этом достигали той величины, которая наблюдалась до операции.

8. Coffein. natr.-benz., введенный подкожно в дозах от 0.1 до 0.8, оказал на пищевые условные рефлексы непостоянное и слабое действие. Одна и та же доза — 0.1 г — раз оказала действие, а в другой раз — нет. Дозы в 0.1, 0.3 и 0.6 г вызвали условные рефлексы, а промежуточные дозы — нет. Слюнноотделение в случаях с положительным эффектом наблюдалось лишь в 2—3 сочетаниях в конце опыта и было невелико.

9. У собаки оказалось возможно выработать кислотные условные рефлексы. Условный тормоз на эти рефлексы вырабатывался со значительным трудом: первое полное торможение на 55-м применении тормозного раздражения, а постоянное действие — после 175 повторений.

10. Двигательные условные рефлексы образовались после нескольких сочетаний. Дифференцировка вырабатывалась медленно: первое полное различение наблюдалось после 58 применений дифференцировочного раздражения, а постоянное действие — после 136 повторений.

20 XI 1936 Полкану была сделана Л. А. Орбели вторая операция на правом полушарии головного мозга, аналогичная первой. Так же дважды была введена хирургическая ложечка на глубину, приблизительно, 3.5 см и повернута вокруг оси. При втором введении наблюдалось вздрагивание собаки и легкий стон. Через 3 часа после операции температура снизилась до 34.9°, пульс — до 42 ударов в минуту, через 12 часов температура поднялась до 39.2°, пульс — 84 удара. Утром на следующий день собака все время лаяла, часто начинала громко стонать. В ближайшие дни, иногда при небольших воздействиях, начинала лаять. Первое время резкое нарушение кожной и проприоцептивной чувствительности на левой половине тела. При первых попытках ходьбы собака пошатывалась, но уклонения в какую-либо одну сторону не было заметно. Левую переднюю лапу она ставила на тыл пальцев, задняя нога отходила в сторону. Лежала

на выпрямленной левой ноге, как собаки обычно не лежат. Заметно было расстройство жевания. Через 2 недели после операции собака уже хорошо ходила и бежала на привязи, а через месяц с небольшим (23 XII) сама неуклюже вскочила на станок. В дальнейшем расстройств проприоцептивных реакций не замечалось. Реакции на кожные раздражения в левой половине тела раньше восстановились на передней ноге. Через месяц реакция на уколы была повышенной и плохо направлена к месту раздражения. Кожа ущемлялась тисками весом в 450 г и последние оставались висеть — собака поворачивает голову, тычет носом в направлении раздражения, но не сразу хватает тиски. Контрольные опыты показали, что реакции нормальной собаки в тех же условиях значительно точнее. Выступило резкое повышение чесательных рефлексов: достаточно было похлопать собаку по пояснице, как появлялся чесательный рефлекс. Зрение у Полкана оказалось сильно расстроенным: при ходьбе собака натыкалась на косяк двери и другие предметы. При более точном исследовании выяснилось, что нарушение зрения было гемианопсического характера, но оставалось впечатление, что и в сохранившейся половине поля зрения функция понижена. В поведении собаки было заметно некоторое усиление черт, выступавших после первой операции. В клетке собака почти все время лежала, свернувшись калачиком, головой большей частью в угол. В общем лае собак, вспыхивающем по всякому ничтожному поводу, участия не принимала. У Полкана легко вызывалась агрессивная реакция: например, в станке при потягивании за кожу в бок рычит и огрызается, при потягивании назад за тазовую область — тоже. Когда начались опыты с кислотными условными рефлексами, собака отказалась вскакивать на станок, при попытке поднять ее, рычала, огрызалась, пыталась укусить. Приходилось каждый раз завязывать морду и поднимать. Но за все время собака ни разу никого не укусила.

Исследование условных рефлексов за 5 месяцев, которые собака прожила после операции, дало такие результаты: пищевые условные рефлексы на звонок и метроном были впервые испытаны через 1 месяц 20 дней после второй операции (опыт 10 XII), но ни в этом опыте, ни в ближайшие дни (опыт 11 и 14 XII) они не появились. Через 2 месяца 13 дней (3 I 1937) вновь были поставлены опыты с пищевыми условными рефлексами и до 21 IV было произведено 162 сочетания, но с отрицательным результатом.

Таким образом, пищевые условные рефлексы, исчезнувшие после первой операции, не восстановились до конца жизни животного. Безусловные слюнные рефлексы, пониженные после первой операции, претерпели дальнейшее снижение: в декабре 940 делений, в марте 879, в апреле 890, а в среднем, за все время, — 893 деления. С 14 по 27 II отмечалось резкое снижение безусловных рефлексов — в среднем в течение 5 опытов они равнялись 339 делениям. В то же время резко выступил латентный период безусловных рефлексов: от подачи корма до начала слюноотделения проходило 8—12 секунд, даже 20 секунд (опыт 25 II), хотя собака начинала есть сразу. Причина этого временного падения безусловных рефлексов осталась неясной. Величина рефлексов на вливание раствора соляной кислоты за то же время была даже несколько выше средней — 1034 деления, при средней величине за месяц — 994. Колебания величины безусловного пищевого слюнного рефлекса за все время наблюдения были таковы: до операции в среднем 1549 делений, после первой операции 1175, после второй операции 893 деления (не учитывая временного снижения рефлексов).

Опыты с двигательными условными рефлексами ставились через 18 дней (7 XII 1936) и через 1 месяц 12 и 13 дней (2 и 3 I 1937) после

операции. Условная двигательная реакция не наблюдалась ни разу. Электрическое раздражение вызывало не длительное сгибание ноги, но ряд ритмических сгибаний: раздражение вызвало сгибание, вследствие чего тотчас выключался ток, нога распрямлялась, ток при этом вновь замыкался, вызывал сгибание и т. д. (рис. 2). Только в опыте 2 I при электрическом раздражении 3 раза наблюдалось сгибание ноги на 5—6 секунд, но уже при следующих раздражениях вновь наступили ритмические сгибания и разгибания.

В опытах 2 и 3 I собака реагировала на подготовление к опыту. При подстригании шерсти на ноге и надевании шины она лаяла и проявляла двигательное беспокойство; при надевании манжетки с электродами лай усиливался. При наклеивании баллона для слюны и канюли для вливания кислоты перед опытами с пищевыми и кислотными рефлексами собака оставалась спокойна.

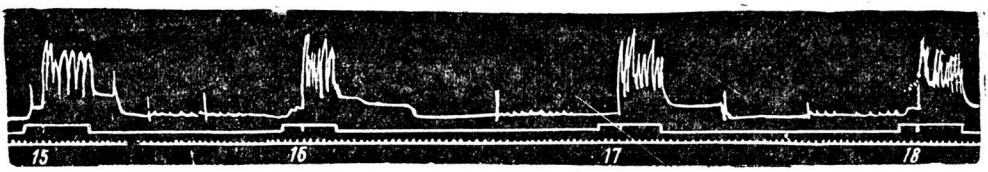

Рис. 2. Реакция на электрическое раздражение после второй операции (3 I 1937). Поднимание отметчика — начало условного раздражения. Кратковременное опускание и поднимание его, отмеченное черточкой — присоединение безусловного раздражения к условному.

Восстановление кислотных условных рефлексов шло таким образом. Первый опыт был поставлен через 12 дней после операции (2 XII). Собака еще не оправилась от травмы; через порог перескочить не могла. Пришлось перенести ее и поднять на станок. Скулила все время пока прикреплялся баллон. При попытке сесть натянула цепь и чуть не задохнулась. Оставленная одна, свалилась со станка и, будучи вновь поставлена на станок, пришла в возбуждение, начала усиленно лаять. Иногда левую ногу ставила мимо станка. Пришлось поставить в лямки. Оборачивалась, как будто для того, чтобы схватить лямку зубами, но не могла. На 3-м сочетании получился условный рефлекс, равный 90 делениям. В опытах 5 и 8 XII условные рефлексы появились лишь после нескольких сочетаний и оставались низкими. 9 XII они появились со 2-го сочетания и повышались с каждым следующим подкреплением.

В дальнейшем условные рефлексы то совсем не появлялись, то появлялись к концу опыта и лишь редко вызывались первым условным раздражением. Они были настолько непостоянны, что трудно было проверить действие условного тормоза. Поэтому он применялся только два раза: 17 II и 13 III 1937. Первое же применение условного тормоза вызвало полное торможение, тогда как до операции действие было ослаблено перерывом в его применении. Последовательное торможение обнаружилось в обоих опытах, но не было длительным и сильным. В опыте 13 II после прекращения действия условного тормоза наблюдалось небольшое последовательное слюноотделение, что подтверждает предположение, что сила тормозного процесса была относительно невелика.

В табл. 2 приведен (по месяцам) процент положительных условных реакций и средняя величина условнорефлекторного слюноотделения, приходящаяся на один опыт. Данные за октябрь относятся к периоду до операции, остальные данные — к периоду после операции.

Количество опытов в течение каждого месяца было невелико и потому наблюдаются некоторые колебания, но общая тенденция ясна: процент положительных реакций сократился и особенно резко при первых сочетаниях в каждом опыте. Возбудимость была наиболее низка в первый месяц после операции (в декабре), в январе она повысилась, в феврале наблюдалось еще некоторое повышение, затем в течение двух месяцев в феврале и в марте держалась на одном уровне, а в апреле возбудимость снизилась вслед за дачей собаке 2.0 г кофеина. Суммарная величина условного слюноотделения за один опыт в эти месяцы колебалась в общем соответственно колебаниям процента положительных условных реакций за то же время. По сравнению с величиной условнорефлекторного слюноотделения за один опыт до операции (237 делений), соответственная величина условнорефлекторного слюно-

Таблица 2

Месяц и год	Количество опытов	% положительных условн. реакций					Средняя величина условного рефлекса за 1 опыт (в дел.)	Сумма условн. и безусловн. рефлексов в среднем (в дел.)
		при 1-м раздражении	при 2-м раздражении	при 3-м раздражении	при 4-м раздражении	при 5-м раздражении		
1936								
X	6	66	100	83	100	100	237	1007
XII	17	5.8	17.6	29.4	40	45.4	58	1037
1937								
I	9	0	33.3	33.3	62.5	85.7	70	1108
II	8	37.5	62.5	50	25	87.5	83	994
III	8	50	50	50	71.4	85	67	1008
IV	7	42.6	14.2	16.6	42.8	42.8	32	916

отделения после операции (в среднем 62 деления) уменьшилась почти в 4 раза. Величина безусловно-рефлекторного слюноотделения на вливание раствора HCl после второй операции оставалась в общем на той же высоте, как и до этой операции. Опыты с повышением возбудимости мозга посредством кофеина дали следующие результаты (табл. 3).

Уже введение 0.1 г coffein puri (опыт 26 II) вызвало повышение условных рефлексов, а применение кофеина в бо́льших дозах вызывало дальнейшее их повышение. При этом не только возрастала величина слюноотделения параллельно увеличению дозы, но рефлексы появились при дозах 0.1 и 0.3 г со второго, а при бо́льших дозах — с 1-го же сочетания. Кофеин в дозе 1.5 г (через 1 час 30 мин. после дачи) вызывал общее возбуждение собаки: она двигалась в станке, стремилась освободиться от привязи, сбила баллон, а при повторном наклеивании так морщила кожу на щеке, что баллон отклеивался. Опыты пришлось прекратить. 5 IV собаке было дано 2 г кофеина. Собака была беспокойна, хотя не так сильно, как при даче 1.5 г кофеина. Сильно отряхиваясь, она несколько раз сбила баллон. Так как запредельного торможения не наступило, условные рефлексы при двух сочетаниях, результаты которых можно было наблюдать, были высокие, опыт с этой дозой был повторен 22 IV.

Через час после дачи кофеина у собаки начались судороги, затем мышечные подергивания и бегательные движения. Температура повы-

Таблица 3

Дата опыта	1-е сочетание	2-е сочетание	3-е сочетание	4-е сочетание	5-е сочетание	Сумма условных рефлексов (в дел.)	Сумма условн. и безусловн. рефлексов (в дел.)	Примечание
1937								
25 II	0	0	0	0	45	45	1022	
26 II	0	30	60	50	45	185	991	Coffein. pur. 0.1
3 III	0	0	0	10	7	17	875	
7 III	12	0	14	20	14	60	871	
9 III	0	40	70	90	60	260	1073	Coffein. pur. 0.3
13 III	0	25	0	0	13	43	1074	
19 III	24	90	65	60	50	289	1086	Coffein. pur. 0.6
21 III	0	35	18	65	28	146	1083	
23 III	80	45	95	98	110	428	1333	Coffein. pur. 1.0
25 III	0	0	0	0	0	0	1022	
28 III	10	30	0	20	0	60	979	
29 III	110	90	70	[1]	[1]	274	1405	Coffein. pur. 1.5
31 III	40	9	0	0	20	60	944	
3 IV	0	0	30	0	45	75	919	Coffein. pur. 2.0
5 IV	84	[1]	72	[1]	[1]	154	—	

силась до 42°. Принятые меры (промывание желудка, клизма с хлоралгидратом) успеха не имели. Судорожные явления прекратились, появилось окоченение в мышцах, и собака умерла от остановки дыхания.

Смерть последовала от 2.0 г кофеина. При весе нашей собаки в 32 кг, смертельная доза должна была равняться 4.8—5.12 г (считая по 0.15—0.16 на кг веса). Предполагать суммацию действия от повторного введения кофеина не приходится, так как между первой и второй дачей его прошло 17 дней, тогда как кофеин в основном выделяется из организма уже через 24 часа. Приходится думать, что у животного имелась повышенная чувствительность к действию кофеина.

После операции на правом полушарии собака прожила 5 месяцев 2 дня.

После второй операции:

1. Наблюдались изменения, связанные с нарушением функции анализаторов: сильная болевая реакция в течение первых двух суток после операции; расстройство кожных и проприоцептивных реакций, дольше державшееся на стороне противоположной операции; резкое повышение чесательных рефлексов, особенно на стороне противоположной операции, остававшееся до смерти животного; расстройство рецепции световых раздражений гемианопсического характера.

2. Усиление черт в поведении собаки, выступивших после первой операции: малая подвижность, отсутствие реакций на мелкие раздражения, исходившие из внешней среды и в то же время взрывчатые

[1] Собака сбила баллон.

активно-оборонительные реакции на непосредственные раздражающие воздействия.

3. Пищевые условные рефлексы, исчезнувшие после первой операции, нельзя было вызвать до смерти животного. В общем они отсутствовали в течение 2 лет и 3 месяцев.

4. Задержка начала еды, появившаяся после первой операции, после второй операции почти совсем не отмечалась.

5. Безусловные пищевые рефлексы, снизившиеся после первой операции, после второй операции продолжали снижаться. До операции они равнялись в среднем 1521 делений, после первой операции — 1195 делений, после второй — 893 делений. Наблюдалось появление латентных периодов безусловных пищевых рефлексов от нескольких секунд до 10 секунд, а в отдельных случаях до 20 и даже 25 секунд.

6. Двигательные условные рефлексы исчезли и не могли быть образованы (последний опыт через 1 месяц 13 дней после операции), но собака реагировала общим возбуждением и лаем на приготовление к опытам с электрическим раздражением.

7. Кислотные условные рефлексы появились в первом же опыте через 12 дней после операции. В дальнейшем до смерти животного они оставались нестойкими (то появлялись, то отсутствовали, особенно при первых сочетаниях) и низкими — сумма условнорефлекторного слюноотделения в течение одного опыта в среднем снизилась почти в 4 раза.

8. Процессы внутреннего торможения после второй операции получили бо́льший перевес над процессами условнорефлекторного возбуждения: при применении условного тормоза торможение оказывалось полным и наблюдалось усиление последовательного торможения.

9. Coffeinum purum в дозах от 0.1 до 2.0 г вызывал повышение величины кислотных условных рефлексов в прямом соответствии с величиной дозы.

На вскрытии Полкана оказалось, что головной и спинной мозг никаких внешних особенностей не представляли. На местах операций имелись ясно выступавшие следы повреждений, без каких-либо заметных изменений коры около последних.

Микроскопическое исследование[1] дало следующие результаты.

Срез № 50. Оральный уровень промежуточного мозга. На данном уровне выступают ядра: наружное (n. lateralis), переднее (n. anterior), внутреннее (n. medialis) и нижнее или брюшное ядро (n. ventralis). Повреждение от укола слева тянется в вертикальном направлении, проходя через переднее ядро (примерно группа ac и aa), через внутреннее ядро (группа ma) вниз до клеточных масс брюшного ядра. Таким образом, на данном уровне слева имеется четкое поражение следующих групп: ac, aa, ma и частично группы vent. ant.; на данном уровне наружное ядро без изменения. Укол имеет вид строго вертикальной линии. Вокруг места укола отмечается глиозная реакция (глиоз), а самое место укола заполнено кровяной плазмой и форменными элементами. На этом уровне место укола не имеет полного глиозного замещения и выступает вроде небольшой кисты, окруженной глиозной тканью. Справа картина поражения гистологически такова же как слева, т. е. место укола выступает в виде небольшой кисты. На разбираемом уровне поражение от укола выступает значительно сильнее (шире) и сама киста (место укола) заполнена рубцовой тканью. Прокол выступает в виде двух кист — верхней и нижней. Вокруг места укола и здесь четко выступает глиозное скопление. Локализация повреждения справа: задеты — переднее ядро (aa, ab, ac (?)), частично наружное ядро (уровень II), медиальное ядро (ma) и вентральное ядро (vent. ant.). Таким образом, справа мы имеем поражение всех четырех ядер. В то время как слева подбугорная область в процесс совершенно не вовлечена, справа она частично вовлечена.

Препарат № 44. Уровень каудальнее предыдущего (уровень начала уздечки). Картина слева: повреждение проходит почти по всему фронтальному длиннику про-

[1] Исследование было произведено Е. С. Левицкой и О. Д. Зурабашвили, за что приношу им глубокую благодарность. Благодарю также проф. Л. Я. Пинес за консультацию при рассматривании препаратов.

межуточного мозга, образуя кисту, которая в своей нижней части (подбугорная область и вентральное ядро) замещена рубцовой тканью, а верхний отдел на данном уровне представлен в виде кисты. Локализация процесса: повреждены — переднее ядро (aa, ab), внутреннее ядро (ma, mb) и вентральное ядро (vent. ant.). Наружное ядро непосредственно в процесс не вовлечено. На данном срезе справа картина немного другая, и именно — в процесс вовлечены группы наружного и вентрального ядер, а переднее и медиальное — частично. Подбугорные области слева и справа вовлечены в очаг повреждения, особенно справа; corpus Luysii нужно считать вовлеченным в процесс повреждения, Tuber cinereum следует считать поврежденным; на оральных срезах подбугорная область вовлечена в процесс как слева, так и справа. При первой операции линия укола прошла ближе к медиальной линии, т. е. задела внутренний комплекс ядер, а при второй, —, наоборот.

Препарат № 38. Уровень каудальнее предыдущего. На данном уровне четко выступает aquaeductus Sylvii, а справа — Pulvinar. Слева: укол проходит ближе к сильвиеву водопроводу, повреждая весь фронтальный длинник промежуточного мозга. Справа укол значительно отстоит от aquaeductus Sylvii и повреждает наружное ядро (lb), подушку, заднее ядро и коленчатые тела, в первую очередь, наружное коленчатое тело.

Препарат № 19. Уровень значительно каудальнее предыдущего. Область четверохолмия, четко выраженные красные ядра. На срезе справа никаких повреждений не имеется, слева заслуживает внимания следующее: киста, соответствующая месту укола, находится в области среднего мозга, прилегая к левому красному ядру снаружи, клеточные элементы красного ядра в процесс не вовлечены. Укол проходит, повидимому, по капсуле ядра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показало макро- и микроскопическое исследование головного мозга собаки, при операциях были повреждены: 1) кора, 2) зрительные бугры и 3) гипоталамическая область. Опыты многих авторов (Тихомиров), Маковский, Красногорский и др.) показали, что частичное повреждение коры головного мозга, если не наступило атрофии или каких-либо обширных изменений ее, не отражается на работе неповрежденных анализаторов. В опытах Л. А. Орбели (1908) оказалось, что после удаления верхних половин обоих полушарий (причем была удалена верхняя половина лобных долей, вся теменная и почти вся затылочная доли) стойко исчезли лишь кожные условные рефлексы, но быстро (после 8 сочетаний) восстановились звуковые условные рефлексы и легко образовались новые на звуковые, световые и запаховые раздражения. Небольшое повреждение теменной доли без атрофических изменений около места повреждения в нашем случае не могло вызвать нарушения световых и звуковых условных рефлексов, а между тем, эти рефлексы исчезли уже после операции с одной стороны. За счет повреждения thalami optici, за которым, на основании последних исследований (Dusser de Barenne и Sager, 1931), признается исключительно рецепторная функция, нужно отнести расстройство у нашей собаки реакций, связанных с кожными и проприоцептивными раздражениями, сюда же нужно отнести исчезновение двигательных условных реакций после второй операции. Повреждением thalami optici вызвана была сильная и длительная болевая реакция, особенно после первой операции. Приходится считаться с предположением, что условные рефлексы были заторможены вследствие резкого болевого раздражения. Но против такого толкования говорит то, что от первой операции до второй собака прожила 1 год 10 месяцев, и болевая реакция, резко выступившая в течение первого месяца, затем уменьшилась и в дальнейшем ничем не проявлялась.

Нарушение рецепции световых раздражений после второй операции приходится ставить в связь с тем, что при этой операции было повреждено corpus geniculatum laterale. При первой операции световой анализатор не был поврежден и поэтому причину исчезновения после нее световых условных рефлексов нельзя объяснить повреждением анализатора.

Причину исчезновения пищевых условных рефлексов нужно искать не в повреждении афферентной части дуги условных рефлексов. Об этом убедительно свидетельствует тот факт, что, несмотря на то, что звуковые пищевые условные рефлексы после первой операции исчезли, оказалось возможно выработать звуковые условные кислотные и двигательные рефлексы. При безусловных раздражениях, повышающих возбудимость мозга, условнорефлекторная деятельность коры оказалась возможна. Повышая возбудимость коры кофеином, можно было вызвать исчезнувшие пищевые условные рефлексы, а после второй операции — усиливать ослабевшие кислотные условные рефлексы. Все это показывает, что причина нарушения высшей нервной деятельности у нашего животного крылась не в нарушении работы анализаторов, а в понижении возбудимости коры головного мозга. При этом пострадали не только процессы возбуждения, но и тормозные процессы. Выработка условного тормоза и дифференцировки после первой операции проходила с трудом, требовала большого числа повторений тормозных раздражений, в некоторых случаях многократное (до 12 раз) угашение активного действия тормозного раздражителя не давало полного эффекта. Как на результат ослабления тормозных процессов можно смотреть и на появление взрывчатых активно-оборонительных реакций. С другой стороны, на основании того, что условный тормоз, ослабленный перед операцией перерывом в его применении, после операции проявил свое действие в полной мере при первом же применении и вызвал последовательное торможение более сильное, чем, до операции, нужно думать, что, потеряв в силе, тормозные процессы все-таки получили некоторое относительное преобладание над процессами возбуждения.

Относительно причины понижения возбудимости мозга может быть сделано предположение, что оно все-таки было, хотя бы вторично, связано с нарушением функции анализаторов. Дело в том, что Абуладзе при одновременном полном выключении трех дистантных рецепторов наблюдал сильное уменьшение условных рефлексов, как результат понижения тонуса коры мозга, вследствие уменьшения притекающих к коре афферентных возбуждений.

Но в нашем случае после первой операции все анализаторы, кроме частично поврежденного на одной стороне кожного, были целы, а между тем, основные симптомы поражения — понижение возбудимости коры и ослабление тормозных процессов были резко выражены. После второй операции, вследствие повреждения коленчатых тел, имелась гемианопсия и могло быть ослабление слуха (хотя оно и не выявлялось в реакциях собаки), а также наблюдалось усиление нарушения кожной рецепции. При этом приходится иметь в виду, что вследствие того, что уколы прошли через thalamus opticus не симметрично, полного выключения кожной рецепции не было. Розенталь после удаления одного полушария не наблюдал падения тонуса оставшегося полушария, следовательно, и в нашем случае, ввиду односторонности повреждения нескольких анализаторов, нельзя падение возбудимости коры мозга связывать с повреждением афферентного аппарата.

Причину наблюдавшихся нами изменений высшей нервной деятельности нельзя отнести ни к прямому, ни к вторичному результату повреждения анализаторов. Ее приходится видеть в повреждении гипоталамической области. Hypothalamus считается местом нахождения центров вегетативной нервной системы. Karplus и Kreidl в своих опытах с раздражением гипоталамической области у кошек и собак отметили окуломоторные симптомы, вазомоторное действие, выделение слез, пота и слюны, сокращение пузыря и матки, т. е. явления раздражения как симпатического, так и парасимпатического характера.

В составе вегетативных центров hypothalami находятся и центры, регулирующие работу желез внутренней секреции. Houssay и Molinelli (1927) наблюдали, что раздражение внутренней части tuberis cinerei на уровне infundibuli вызывало повышение количества адреналина в крови. Задняя и средняя доли гипофиза иннервируются нервными волокнами, идущими из расположенного в сером бугре nuclei supraoptici (Пинес, Grewing, Stengel). Весьма вероятно, что деятельность щитовидной и других желез внутренней секреции, иннервируемых симпатическими и парасимпатическими нервами, регулируется вегетативными центрами hypothalami.

Вследствие повреждения hypothalami у нашей собаки могло быть нарушено непосредственное влияние вегетативной нервной системы на кору мозга и могло иметь место влияние опосредствованное, вследствие нарушения гормональных воздействий на мозг. Влияние на мозг вегетативной нервной системы и желез внутренней секреции в настоящее время еще мало изучено. В опытах Асратяна с перерезкой у собаки шейных симпатических нервов, при выключении передающихся по ним воздействий на мозг, наступило падение пищевых условных рефлексов на 6—7 месяцев, а полное восстановление наступило лишь через год. Тормозные процессы при этом повысились, а безусловные слюнные рефлексы остались без изменения. При некотором сходстве результатов наблюдений Асратяна с нашими, приходится отметить и разницу: 1) одностороннее повреждение hypothalami вызвало более резкое и более стойкое нарушение высшей нервной деятельности, чем двусторонняя перерезка шейных симпатических нервов; 2) после повреждения hypothalami у нашей собаки ослабели не только процессы возбуждения, но, хотя в меньшей мере, и процессы торможения; 3) после операций, особенно после второй у нашей собаки наблюдалось снижение безусловных рефлексов в первое же время после операции, а после перерезки шейных симпатических нервов вначале они были даже повышены. Большое сходство представляют наблюдавшиеся нами изменения высшей нервной деятельности с тем, что наблюдали Андреев (1924) у очень старой собаки и Вальков (1925) у собаки с удаленной щитовидной железой. У старой собаки совершенно невозможно было выработать пищевые условные рефлексы, а у собаки без щитовидной железы они образовались, но проявлялись лишь во второй половине опыта, после 3—4 раздражений. У той и другой собаки оказалось возможно выработать кислотные и двигательные условные рефлексы, применяя при выработке последних электрическое раздражение. У обеих собак были ослаблены процессы торможения. Ни та, ни другая собака не могли выработать дифференцировки на кислотные условные рефлексы, но у собаки без щитовидной железы была выработана дифференцировка при двигательных рефлексах. Дифференцировка сохраняла свое действие лишь при определенной силе электрического раздражения. Стоило больше раздвинуть катушки индуктория, как величина условного рефлекса падала и одновременно происходило растормаживание дифференцировки. Итак, в обоих этих случаях, как и у нашей собаки, стоило поднять возбудимость, применяя более сильные безусловные раздражения, как восстанавливалась деятельность полушарий. У нашей собаки, в отличие от старой собаки (Андреев) и собаки без щитовидной железы (Вальков), сильнее пострадали процессы возбуждения, особенно после второй операции, когда снизились и кислотные условные рефлексы и оказались сравнительно меньше ослаблены процессы торможения. Наша собака оказалась способной выработать условный тормоз на кислотные рефлексы, чего те собаки не смогли.

При повреждении hypothalami приходится считаться с тем, что

могла быть нарушена функция не только щитовидной, но и других эндокринных желез, например, гипофиза[1] или надпочечников.

И первичное повреждение вегетативной нервной системы, и нарушение деятельности желез внутренней секреции (например, щитовидной) могут вести к одному и тому же: понижению возбудимости вегетативной нервной системы. Полученные нами факты не дают достаточных оснований для точного анализа наблюдавшихся изменений высшей нервной деятельности: зависели ли они от нарушения непосредственного влияния вегетативной нервной системы на кору головного мозга или от опосредствованного — вследствие расстройства деятельности щитовидной или каких-либо других желез внутренней секреции, или действовали та и другая причины вместе. Последнее даже более вероятно, так как по анатомическим условиям нельзя думать, что поражение могло быть так ограничено, что нарушало только одну какую-либо узко ограниченную функцию вегетативной нервной системы. С полной уверенностью можно лишь констатировать факт, что повреждение hypothalami в нашем случае повлекло за собой резкое расстройство высшей нервной деятельности животного, вызвав сильное понижение возбудимости коры головного мозга и некоторое ослабление процессов торможения. Вследствие повреждения выступила зависимость функциональных свойств коры головного мозга от гипоталамических центров вегетативной нервной системы.

ВЫВОДЫ

Повреждение thalami optici и гипоталамической области имело своим последствием:

1. Нарушение функции анализаторов.
2. Изменение поведения собаки: уменьшение подвижности собаки, отсутствие реакций на мелкие раздражения, исходившие из окружающей среды, и активно-оборонительные реакции на более сильные раздражения.
3. Нарушение высшей нервной деятельности, характеризующееся резким понижением интенсивности процессов условного возбуждения и некоторым ослаблением тормозных процессов, с изменением соотношения этих процессов в смысле большого преобладания торможения.
4. Понижение величины безусловных пищевых рефлексов и появление у них латентного периода длительностью до 25 секунд.

Наблюдавшиеся нами после повреждения thalami optici и гипоталамической области изменения высшей нервной деятельности представляли наибольшее сходство с изменениями ее у очень старой собаки (Андреев, 1924) и у собаки с удаленной щитовидной железой (Вальков, 1925) и некоторое сходство с изменениями ее у собаки с перерезкой шейных симпатических нервов (Асратян, 1930).

Причину понижения возбудимости коры головного мозга следует видеть в повреждении вегетативных центров гипоталамической области.

ЛИТЕРАТУРА

Андреев А. А., Тр. лабор. акад. И. П. Павлова, *1*, № 1, 1924.
Асратян Э. А., Арх. биол. наук, *30*, 243, 1930; *37*, 105, 1937.
Вальков А. В., Сборн., посвящ. 75-летию акад. И. П. Павлова, 1925.
Орбели Л. А., Тр. Общ. русск. врачей в СПб., 75, 1908; Лекции по физиологии нервной системы. 1934.
Петропавловский, Физиол. журн. СССР, *17*, № 2, 1934.
Dusser de Barenne u. Sager, Ztschr. ges. Neurol. u. Psych., *133*, № 1/2, 1931
Houssay u. Molinelli, цит. по: Zbl. ges. Neurol. u. Psych., *46*, № 7/8, 1927.

[1] Асратяном (1935) наблюдалось тормозящее условные рефлексы действие питуитрина Т.

THE EFFECT PRODUCED BY LESIONS OF THE THALAMI OPTICI AND OF THE HYPOTHALAMIC REGION ON THE HIGHER NERVOUS ACTIVITY

V. S. Deriabin

The Pavlov Institute of Evolutional Physiology and Pathology of the Higher Nervous Activity of the Academy of Medical Sciences of the USSR

Summary

Dogs, in which conditioned food reflexes had been previously formed, were subjected to lesions of the brain by means of inserting a curette through the parietal region to a depth of 3.5 cm. Microscopic examination revealed that the punctures had been made in a vertical direction and that the anterior, inner and ventral nuclei of the thalami optici had been impaired on both sides. The subthalamic region was also found to be involved in the focus of the lesion on both sides. Besides, on the right the pulvinar, the posterior nucleus and the geniculate bodies were also found to be impaired, the external one in particular.

Lesions of the thalami optici brought about the following consequences:

1) disturbed function of analysors, 2) changes in the dog's behaviour (the dogs were less lively and agile, they failed to show any reactions to minor stimulations issuing from their environment or any active defense reactions to stronger stimulations), 3) disturbed higher nervous activity characterized by a marked fall in the intensity of the processes of conditioned excitation and a certain weakening of inhibition processes with a changed correlation between these processes in the direction of prevalence of the inhibition, 4) decreased value of unconditioned food reflexes with a latent period lasting up to 25 seconds.

The author points to the resemblance between the changes in the higher nervous activity observed in the present investigation and those which had been the result of a dissection of the cervical sympathetic nerves (E. A. Asratian) similar changes were found to occur in one very old (A. S. Andreev) and one thyroidectomized (A. N. Valkov) dog. The author believes the lesions of the vegetative centres of the hypothalamic region to be the cause of a decreased excitability of the cerebral cortex.

СЛУЧАЙ АНТАГОНИЗМА МЕЖДУ ДВИГАТЕЛЬНЫМ И СЕКРЕТОРНЫМ УСЛОВНЫМИ ПИЩЕВЫМИ РЕФЛЕКСАМИ

И. С. Розенталь

Гисто-физиологическая лаборатория Физиологического отдела им. акад. И. П. Павлова Ленинградского филиала ВИЭМ [1]

Поступило 5 IX 1940

Антагонизм между двигательным и секреторным компонентами одной и той же пищевой реакции может на первый взгляд показаться странным. Анализ случая такого антагонизма является предметом данного сообщения.

Мы имели собаку из породы немецких овчарок, по кличке «Тунгус», сильного неуравновешенного, нервного типа, с чрезвычайно стремительными, порывистыми двигательными реакциями, которыми она резко выделялась из массы собак. С первых же дней работы бросалась в глаза необычайно сильная двигательная ориентировочная реакция у этой собаки на условный раздражитель. Впоследствии ориентировочная реакция несколько ослабела и появлялась только в первые секунды действия условного раздражителя, но зато переходила в новую реакцию: собака напряженно застывала, как бы «каменела» над отверстием кормушки, под которое подавалась чашка с мясо-сухарным порошком. Эта ярко выраженная стойка, как правило, в сильной степени, а часто и нацело, задерживала слюнный рефлекс.

Стойка появилась не сразу. Сначала мы пытались выработать у нашей собаки кислотный условный слюнный рефлекс на раздражение метрономом, настроенным на 140 ударов в минуту (М-140), по так называемому коротко-следовому способу: 7 секунд условное раздражение, 5 секунд пауза и затем подкрепление кислотой. В некоторых опытах условное раздражение длилось 30 секунд. Несмотря на 128 сочетаний раздражения метрономом с вливанием в рот собаки кислоты, условного рефлекса выработать не удалось и из-за очень сильной отрицательной двигательной реакции от такого рода опытов пришлось отказаться. Тогда мы еще не поняли, что отсутствие условного слюнного рефлекса вызвано было задерживающим влиянием сильной двигательной реакции С переходом на пищевое подкрепление того же метрономного раздражения, по тому же коротко-следовому способу, отрицательная двигательная реакция сменилась положительной, типичной условной двигательной пищевой реакцией: при ударах метронома, и особенно в паузу, собака заглядывала в отверстие кормушки вперемежку с ориентировочной реакцией то в сторону метронома, то в сторону двери камеры, за которой находился экспериментатор. В интервалах между раздражениями, как и раньше, собака вертится, переминается с ноги на ногу, скулит. Адаптация собаки к экспериментальной обстановке — подавление оборонительного рефлекса на ограничение свободы станком, лямками, цепью —

[1] Работа выполнена до реорганизации Института.

продолжалась в течение полугода. Условный пищевой слюнный рефлекс появился на 150-м сочетании и равнялся двум делениям измерительной шкалы (1 деление соответствовало 0.02 см³ слюны). Теперь собака в станке стояла спокойно, но зато появилась сонливость, а иногда и полный сон с храпом. Повидимому, для задержки сильных двигательных реакций необходимо было развитие и сильного торможения, которое, иррадиируя, вызывало сон. Несмотря на сонливость собаки, на первые же удары метронома всегда была резкая ориентировочная двигательная реакция, сменявшаяся условной двигательной пищевой реакцией — заглядыванием в кормушку. Условный же рефлекс на метроном лишь с 450-го сочетания становится постоянным, хотя и небольшим по величине: 8 делений шкалы за 30 секунд раздражения. В это время вводится второй условный тактильный раздражитель — касалка на коже правого бедра, условный рефлекс на который появился с 35-го сочетания. На касалку ориентировочный двигательный рефлекс выражен был еще резче. Впервые переход ориентировочного рефлекса в напряженную стойку в течение всей 5-секундной паузы обнаружился на 125-м сочетании. И теперь стойка как при касалке, так и при метрономе представляет собой постоянное явление и, как правило, именно в паузу, а ориентировочный рефлекс — во время 7-секундного условного раздражения. И если мы для обнаружения условного слюнного рефлекса паузу удлиняли до 23-х или 53-х секунд, то и стойка продолжалась все это время. На третий условный раздражитель — электрический звонок средней силы — стойка началась с 15-го сочетания, а условный слюнной рефлекс — с 29-го сочетания. До 15-го сочетания на звонок имелась ориентировочная реакция и лишь заглядывание в кормушку. Следовательно, стойка не идет фатально вслед за ориентировочным рефлексом, а действительно развивается, «отвоевывает» себе положение на основании принципа силовых отношений: когда на новый раздражитель ориентировочный рефлекс сильно выражен — стойки еще нет, а когда с повторением условного раздражения ориентировочный рефлекс несколько ослаблялся, становился сильнее условный двигательный пищевой рефлекс — и отрывистое заглядывание в кормушку переходило в напряженную и длительную стойку над кормушкой.

Что же касается соотношения всех трех компонентов — звеньев полной реакции собаки на условный раздражитель: ориентировочный рефлекс — стойка — условный слюнный рефлекс, то здесь наблюдается следующее: если первый сильно выражен, то стойка оказывается не сплошной, а прерывистой, ослабленной, и тогда есть условный слюнной рефлекс; если же ориентировочный рефлекс слабый, то стойка оказывается сплошной и напряженной, и, как правило, нет условного слюнного рефлекса. Таким образом, зависимость одного очага возбуждения от состояния, силы другого очага выступает совершенно ясно. Нетрудно найти и физиологический механизм этого явления; это — «игра» индукционных отношений. Сильный и концентрированный очаг возбуждения при сильном ориентировочном рефлексе в силу отрицательной индукции будет, если не тормозить нацело, то, так сказать, подтормаживать и ослаблять стойку, что даст возможность проявиться слюнному условному рефлексу. Наоборот, слабый очаг возбуждения при слабом ориентировочном рефлексе не окажет заметного влияния на сильный и концентрированный очаг возбуждения для условного двигательного пищевого рефлекса, и тогда в силу отрицательной индукции окажется заторможенным нацело или подторможенным условный слюнный рефлекс. Поэтому и трудность выработки условных рефлексов у «Тунгуса» и непостоянство их в дальнейшем становятся понятными. Благоприятными условиями для образования стойки были, с одной стороны, сила

стремительность двигательных реакций собаки, с соответственно и сильными очагами возбуждения в двигательных центрах, а с другой — коротко-следовой способ образования условных рефлексов, когда в паузу, как правило, ориентировочный рефлекс прекращался, и начиналась стойка. Коротко-следовой способ образования условных рефлексов, ошибочно названный в свое время основным приемом раздражения, привел к тому, что условные рефлексы у «Тунгуса» оказались в большой мере генерализованными, что по ходу работы нам было нежелательно. Поэтому мы перешли на наличные совпадающие условные рефлексы с отставлением условного раздражения от безусловного иногда на 30 или 60 секунд. Но и теперь ориентировочный рефлекс, как правило (т. е. преимущественно), держался только в первые секунды раздражения, а дальше, до подачи еды, имелись все та же напряженная стойка и непостоянные и небольшие по величине условные слюнные рефлексы. Следовательно, сказалась задолбленность образовавшейся ранее связи между всеми тремя компонентами реакции собаки на условные раздражители. Конечно, взаимоотношение между этими компонентами, если брать все опыты, значительно подвижнее и изменчивее, чем мы сумели их представить и зафиксировать в опыте. Например, в случае, когда ориентировочный рефлекс все 30 секунд раздражения чередовался со стойкой, мы не имели возможности зарегистрировать и объективно тонко оценить силу проявления обоих этих рефлексов. А отсюда понятно, что наша оценка явлений оказывается грубой и подходящей для предсказания конечного эффекта только тогда (правда, в большинстве опытов), когда тот или другой рефлекс был выражен сильно.

В таблице приведена часть опытов, иллюстрирующих сказанное.

В приведенных опытах следует особенно отметить то, что в силу процесса генерализации и при испытании новых раздражителей воспроизводится почти полностью весь комплекс реакций, образовавшихся на условные раздражители. Например, на М-70 есть ориентировочный рефлекс и стойка и нет условного слюнного рефлекса, который есть на М-192, как на более сильный раздражитель. Значит, здесь стойка не смогла задержать слюноотделительного рефлекса. На звучание телефона имелись ориентировочный рефлекс и сильная напряженная стойка, в результате чего отсутствовал слюнный рефлекс, но только во время стойки. По прекращении ее условный рефлекс, хотя и небольшой величины, выявился. На выскакивающий круг (зрительный раздражитель) получились и ориентировочный рефлекс и короткая стойка, и слюнный рефлекс, но на Л-25 был только — и то слабый — ориентировочный рефлекс. Значит, процесс генерализации зрительного центра не захватил. А на круг комплекс реакций наблюдался, повидимому, только потому, что выскакивание его сопровождается (хотя и слабым) звуком. Для характеристики тонкости нервной деятельности прекрасным примером является опыт с бульканьем. Когда колба с водой была установлена на полке станка, то на бульканье получился только ориентировочный рефлекс. Когда же колба была поставлена рядом с метрономом, то на бульканье получилась и стойка. Что физиологическое состояние нервных центров имеет свое значение — видно из двух опытов со стуком метронома, поставленных в ранний и поздний часы дня. И, наконец, следует отметить чрезвычайную стойкость ориентировочного рефлекса у «Тунгуса»: несмотря на 2983 применения метронома, ориентировочный рефлекс остался на него почти без изменений. У громадного большинства собак ориентировочный рефлекс на условный раздражитель очень скоро угасает и появляется затем условный двигательный пищевой рефлекс, но у некоторых собак этого

*

Таблица

Условные раздражители[1]				Условные рефлексы		Примечания
В который раз применяется	Название	Продолжительность действия (в сек.)	Продолжительность паузы (в сек.)	Период запаздывания (в сек.)	Величина (в делениях)	
809	М-140	60	—	40	3	Вслед за ориентировочным рефлексом — стойка в течение 40 секунд
869	М-140	7	53	—	0	Тоже
881	М-140	7	53	—	0	То же. Стойка длилась 25 секунд
1153	М-140	7	53	25	12	Вслед за ориентировочным рефлексом — стойка, прерываемая ориентировочным рефлексом
4	М-70	7	—	—	0	Ориентировочный рефлекс и стойка. Не подкреплено
1	М-192	7	—	8	22	Тоже
1	Телеф.	7	—	—	0	Ориентировочный рефлекс и напряженная стойка в течение 80 секунд. Не подкреплено. По прекращении стойки выделилось 7 делений слюны
1740	М-140	7	53	20	8	Стойка длилась 20 секунд
1	Круг	10	—	—	7	Ориентировочный рефлекс и короткая стойка. Не подкреплено
Условные рефлексы переведены в наличные						
1998	М-140	30	—	8	21	Ориентировочный рефлекс первые 2—3 секунды, а затем стойка, чередующаяся с ориентировочной реакцией
2	Круг	60	—	—	11	То же. Не подкреплено
2122	М-140	60	—	20	17	Стойка длилась 20 секунд

[1] Обозначения раздражителей: М-140, М-70 и М-192 — стук метронома с соответствующим числом ударов в 1 минуту; Л-25 — свет электрической лампочки в 25W; Кас. — касалка; Свист — звук свистка; Бул. — бульканье воды; Телеф. — звучание телефона; Круг — появление круга перед глазами собаки.

Продолжение

Условные раздражители				Условные рефлексы		Примечания
В который раз применяется	Название	Продолжительность действия (в сек.)	Продолжительность паузы (в сек.)	Период запаздывания (в сек.)	Величина (в делениях)	
2124	М-140	60	—	15	7	Стойка длилась 15 секунд
1	Л-25	60	—	—	0	Слабый ориентировочный рефлекс. Двигательной пищевой реакции не было. Не подкреплено
142	Кас.	60	—	—	5	Ориентировочный рефлекс вперемежку со стойкой
1	Бул.	60	—	—	0	Бульканье воды в колбе на полке станка: только ориентировочный рефлекс
2	Бул.	60	—	—	0	Колба с водой поставлена рядом с метрономом на столе впереди собаки. Ориентировочный рефлекс и короткая стойка
57	Свист	30	—	—	0	Ориентировочный рефлекс и стойка. Свисток — тон в 440 колебаний в секунду
2770	М-140	30	—	11	14	Ориентировочный рефлекс чередуется со стойкой. Условный слюнный рефлекс на свисток полностью тормозится стойкой
96	Свист	30	—	—	0	
2830	М-140	30	—	—	0	Ориентировочный рефлекс на бульканье ослабил стойку при метрономе, и тогда выявился условный слюнный рефлекс на метроном. Бульканье продолжалось первые 10 секунд
2831	М-140+Бул.	30	—	5	12	
2892	М-140	30	—	9	16	Ориентировочный рефлекс явно преобладает над стойкой, которая длилась короткое время
2904	М-140	30	—	—	0	Опыт поставлен в 5 ч. 24 м. Короткий ориентировочный рефлекс и напряженная стойка
2912	М-140	30	—	15	14	Опыт поставлен в 2 ч. 09 м. Стойка чередуется с ориентировочным рефлексом
1	Свист	30	—	25	2	Новый тон, на тон выше прежнего. Ориентировочный рефлекс и стойка в течение 100 секунд

не наблюдается. Так, Попов (1923) при исследовании угасания ориентировочного рефлекса наблюдал, в виде исключения, не угасание, а усиление ориентировочного рефлекса с повторением раздражений. А с другой стороны, даже оборонительный рефлекс на электрическое раздражение кожи при выработке на него пищевого условного рефлекса исчезает и заменяется со временем условной двигательной пищевой реакцией. Если предположить у «Тунгуса» невроз навязчивости ориентировочных движений, то это не отвечает его сильному раздражительному процессу. Таким образом, поставленный вопрос оказывается весьма трудным для понимания. Ориентировочный двигательный рефлекс — особенный, универсальный рефлекс в том отношении, что он предшествует каждому безусловному рефлексу. А это должно в сильной степени располагать к процессу ассоциации, раз ассоциация может иметь место, по опытам Нарбутовича и Подкопаева (1936), даже между индифферентными раздражителями. Затем надо принять во внимание, что у каждого безусловного рефлекса имеется надстройка в виде условных рефлексов. Должна быть такая надстройка и у ориентировочного рефлекса. Косвенным путем это подтверждается работами — моей (1929), и Чечулина (1923), — по которым торможение при угасании ориентировочного рефлекса оказалось коркового характера. Прямым же путем мы не можем отделить условную часть ориентировочного рефлекса от безусловной. У некоторых собак иногда в течение всех 30 секунд условного раздражения незаметно на-глаз никакой двигательной реакции, хотя слюна течет, и при звуке подъезжающей кормушки собака сразу бросается к еде. Следовательно, такие случаи и поведение «Тунгуса» являются крайними полюсами, между которыми располагается разнообразный по силе, по продолжительности и по характеру ряд двигательных реакций у различных собак на условный раздражитель: то вслед за коротким ориентировочным рефлексом идет условный двигательный пищевой рефлекс в виде посматривания собаки на место кормушки, то ориентировочный и условный двигательный рефлексы чередуются все время условного раздражения, то наступает момент, когда ориентировочного рефлекса заметить не удается, а виден только условный двигательный пищевой рефлекс. Но если мы не видим ориентировочного рефлекса, то это еще не значит, что его вовсе не было, например, в виде очень слабых движений ушей или глаз. И тогда очень вероятно, что имеется и условный ориентировочный рефлекс, и как условный он легко подвергается процессу угасания или до полного исчезновения или близко к этому. Но с другой стороны, как условный, да еще сильно выраженный (как у «Тунгуса»), он может, конечно, ассоциироваться с заведомо условным двигательным пищевым рефлексом, а через него и с условным слюнным, если к этому были еще подходящие условия опыта (коротко-следовой прием образования условного рефлекса). Тогда мы и получаем у «Тунгуса» комплекс из трех реакций, компоненты которого, будучи тесно связаны между собой и постоянно подкрепляясь, отлично сохраняются, не подвергаясь угасанию. То, что в этом комплексе не всегда налицо третий (слюнный) компонент, не противоречит нашему объяснению, так как торможение его условным двигательным рефлексом есть выражение антагонизма между двумя этими рефлексами, следствие изменчивого состояния различных очагов возбуждения. Таким образом, на простой, одиночный условный раздражитель получается комплексный (из трех компонентов) условный рефлекс, в котором все компоненты вступили в тесную и прочную связь между собою. «Виновником» этого является метроном (или впоследствии и другие раздражители) — условный пищевой раздражитель, на который ориентировочный рефлекс в чистом

виде был только при первых нескольких раздражениях. Теперь же движения головы в сторону метронома, сохраняя по внешнему виду тот же ориентировочный характер, будут по своему внутреннему содержанию другого значения — близкого или полностью пищевого. Поэтому в лабораториях И. П. Павлова одно время различали два условных двигательных рефлекса под названием первой (заглядывание на условный раздражитель) и второй условной пищевой реакции (заглядывание собак в кормушку). Такое представление и можно принять за основу, не упуская только из виду того, что первая двигательная реакция не только произошла из типичного ориентировочного рефлекса, но что она сохраняет по внешнему выражению и впоследствии тот же ориентировочный, исследовательский характер. Может быть уместно этот рефлекс называть условным ориентировочно-пищевым рефлексом, а при оборонительных рефлексах — ориентировочно-оборонительным, или при половых рефлексах — ориентировочно-половым и т. д., подчеркивая этим историю его происхождения.

На примере «Тунгуса» можно убедиться, что вопрос, поднятый Cuthrie (1932) о центростремительных импульсах при ориентировочном рефлексе, как решающих моментах в образовании условного рефлекса, не имеет делового значения, ибо целостную, комплексную реакцию можно разорвать только на словах. Если можно еще говорить о значении в этом смысле двигательной реакции, то такую роль надо скорее приписать условному двигательному пищевому (в нашем случае) рефлексу, как всегда предшествующему условному слюнному рефлексу. Основным же в образовании условного рефлекса все-таки остается условный раздражитель, на который, как указывал И. П. Павлов (1938), часто нет никакой двигательной реакции, а есть только слюнный рефлекс.

На основании реакции «Тунгуса» на условный раздражитель можно подойти к вопросу: является ли совершенством или недостатком нервной системы процесс, когда на условное раздражение слюна начинает выделяться через 1—3 секунды после начала раздражения, продолжающегося 30 секунд до подачи еды? В учении об условных рефлексах это считается совершенством, так как организм заранее подготовляется к безусловному раздражителю. Когда же стали (правда, редко) появляться собаки, у которых условная секреция слюны сильно запаздывала и приурочивалась к моменту безусловного раздражения, то и таких собак считали обладателями совершенной нервной системы, не тратящей зря, преждевременно, энергии. Что же тогда совершенство и несовершенство? Нам представляется, что во втором случае следует подходить к вопросу с точки зрения соотношения очагов возбуждения для двигательного и слюнного рефлексов. Если собака, у которой слюнный условный рефлекс начинается только на 30-й секунде раздражения, стоит с виду даже совершенно спокойно, то и в этом случае, при напряженном ожидании еды нельзя исключить изменения мышечного тонуса, который мы не измеряем и не учитываем, а, следовательно, и не видим того антагонизма между двигательным рефлексом и слюнным, который, судя по поведению «Тунгуса», может иметь место и в этом случае. И тогда совершенство можно оставить только за первым случаем. Изливается ли заранее слюна или желудочный сок, убегает ли заранее заяц от лисицы, не дожидаясь безусловного раздражителя в виде ее зубов, — все это биологически совершенные акты.

Итак, на нашей собаке, вследствие сильно выраженных двигательных реакций и вследствие способа образования условных рефлексов, мы видели в течение ряда лет, в каждом опыте на одиночный условный раздражитель, комплексный условный рефлекс, причем то ярче

выступал один, то другой, то третий компоненты. При этом чаще был подавлен слюнный компонент — вплоть до полного его отсутствия. Другие же два компонента — условный ориентировочно-пищевой и условный двигательно-пищевой — были всегда налицо, изменяясь только в силе. Отсутствие слюнного рефлекса проще всего понимать как следствие антагонизма — на основании отрицательной индукции — между очагами возбуждения для двигательного и слюнного рефлексов: полное торможение секреции слюны от сильного двигательного очага возбуждения (напряженная окаменелая поза).

ЛИТЕРАТУРА

Нарбутович и Подкопаев, Тр. Физиол. лаб. им. акад. И. П. Павлова, *6*. № 2, 1936.
Павлов, Ответ физиолога психологам. Двадцатилетний опыт объективного изучения в. н. д. животных. Изд. 6-е, 1938.
Попов, Русск. физиол. журн., *3*, 1923.
Розенталь, Арх. биол. наук, *29*, № 3, 1929.
Чечулин, Арх. биол. наук, *23*, № 3—5, 1923.
Cuthrie, Psychol. Rev., *39*, № 2, 1932.

A CASE OF ANTAGONISM BETWEEN THE MOTOR AND THE SECRETORY FOOD CONDITIONED REFLEXES

J. S. Rosenthal

The Histo-Physiological Laboratory of the Pavlov Physiology Department of the Leningrad Branch of the All-Union Institute of the Experimental Medicine

Summary

In the case of a dog of a highly excitable nervous type, with marked and impetuous motor reactions, the formation of conditioned food reflexes by the short-trace method (a 7-second stimulation and a 5-second pause) resulted in a conditioned food reflex to single stimulations which was found to be complex and consisted of three reactions: the orientation reaction, the conditioned motor reaction and the conditioned salivary reaction. The latter was entirely absent when the conditioned motor reflex was very intense. This happened when the orientation reflex was weakened. The salivary reflex was absent owing to an antagonism between the motor and the salivary conditioned reflexes, which was due to inhibition caused by a negative induction of one excitation focus (the salivary one) by the other (the motor one) All the components of the complex conditioned reflex proved to be closely connected with one another. Hence, the retention for a number of years of the orientation reflex, which is known to disappear or to be of a fleeting nature in the vast majority of dogs.

1946 · ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР · XXXII · № 5
1946 · THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY OF USSR · XXXII · № 5

ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ СЛУХОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЗВУКА ВО ВРЕМЯ ГИПНОТИЧЕСКОГО СНА

Г. В. Гершуни, А. А. Князева и *Л. Н. Федоров*

Лаборатория физиологии органов чувств Физиологического института им. акад. И. П. Павлова Академии Наук СССР

Поступило 25 XII 1945

Физиологические механизмы, определяющие возникновение ощущений, складываются из цепи явлений, происходящих во всех отделах анализаторной системы. Любая «перенастройка» функции (этот термин введен в физиологию органов чувств Ewald Hering), происходящая при действии внешнего раздражения, a priori является интегральным эффектом разнообразных процессов, протекающих и в периферических участках рецепторного прибора, и на различных уровнях центральных отделов афферентной системы.

Однако в определенных конкретных условиях воздействия внешних раздражений на органы чувств роль отдельных периферических и центральных механизмов может приобретать решающее значение в перенастройке данной функции.

Физиологическое исследование всевозможными методами стремится расчленить и выделить эти периферические и центральные механизмы.

Одним из ценных методов, который может быть применен для этой цели, является использование измененных состояний центральной нервной системы, наблюдаемых во время сна, естественного и гипнотического. Действительно трудно найти какой-либо другой прием, при помощи которого возможно было бы так резко изменять функциональное состояние высших отделов центральной нервной системы (в первую очередь коры и подкорковых отделов мозга), не нанося при этом никаких повреждений, в условиях полной обратимости явлений.

Мысль об использовании этих состояний, особенно гипнотического сна, как метода анализа процессов, происходящих в органах чувств человека, отчетливо высказывалась уже давно (Binet, 1887; Binet и Ferré, 1890). Однако тот экспериментальный материал, который известен нам в настоящее время (Левин, 1939; Young, 1941; Немцова, 1936; Hull, 1933; Erickson, 1938), очень мал по сравнению с теми возможностями, которые таит в себе этот метод исследования. Несомненно, что одна из основных причин, ограничивающих применение этого метода, заключается в сложности картин наблюдаемых измененных состояний центральной нервной системы и вытекающих вследствие этого затруднений в толковании явлений. Однако, если совершенно точно дозировать все падающие на организм внешние раздражения, так, как это осуществляется при исследовании условно-рефлекторных реакций, и если сочетать это исследование с количественными методами изучения органов

чувств, исключающими возможность случайности при оценке явлений, тогда не будет никаких оснований для недоверия к этой чрезвычайно ценной возможности анализа механизмов нервной деятельности у человека.

Непосредственным основанием для проведения настоящей работы послужило следующее наблюдение.

При изучении влияния интенсивных звуков на слуховую чувствительность одним из нас (А. К.) было замечено, что в некоторых случаях звук, действовавший на испытуемых, засыпавших во время эксперимента, не вызывал последующего падения слуховой чувствительности, как это имело место обычно.

При обсуждении этого наблюдения в лаборатории естественно возник вопрос, является ли оно случайным или же свидетельствует о закономерном и решающем влиянии состояния высших отделов центральной нервной системы на весь процесс перенастройки слуховой чувствительности, наблюдаемой при действии сильных звуков.

Так как использование для систематического экспериментирования кратковременного естественного сна не представлялось возможным, были поставлены опыты с гипнотическим сном. Опыты ставились на тренированной в отношении акустических измерений испытуемой, которая в течение двух лет служила объектом исследования одного из нас (А. К.) при изучении действия сильных звуков. Чрезвычайное постоянство получаемых изменений слуховой чувствительности, с одной стороны, и, как выяснилось при испытании, возможность вызова достаточно глубокого гипнотического сна, с другой, делали испытуемую идеальным объектом для исследования.

МЕТОДИКА

Опыты ставились на испытуемой П., 20 лет; П. — домохозяйка, человек со спокойным, несколько флегматичным характером, особенных отклонений от нормы в состоянии нервной системы не обнаруживает, гипнотическим внушениям никогда не подвергалась.

Методика гипнотизации

Первые три опыта состояли в испытании степени внушаемости без измерения слуховых порогов. Испытуемая сидит в комнате в кресле и по предложению гипнотизирующего (Л. Ф.) фиксирует блестящий предмет. Одновременно применяется обычное словесное внушение. В первом опыте через 15 мин. испытуемая заснула, спала 20 мин. Опрос показал, что испытуемая спала неглубоко, внушение слышала.

Во время второго опыта, на следующий день, были произведены пробы на внушаемость. Опыт показал, что контрактура руки удается легко, чувствительность понижена, но не исчезает полностью, слуховые и зрительные галлюцинации пока не удаются. После 15 мин. сна, по пробуждении испытуемая определяет свое состояние как «более сонное», чем в первом опыте.

В третий раз П. засыпает в течение 2—3 мин., опускает голову, дрожания век нет, явная каталепсия (рука висит в воздухе), слуховые и зрительные галлюцинации начинают под настойчивым внушением осуществляться. Удается вызвать внушенное сновидение. Последующие опыты ведутся уже в заглушенной камере (П. сидит в кресле); происходит определение слуховых порогов до и после гипнотического сна без действия звука и при действии сильного звука 2000 пер./сек., 100 дб выше порога слышимости во время сна.

Применение словесного внушения быстро убеждает нас в малой пригодности этого метода вызова гипнотического сна при условиях работы со звуковым анализатором. Поэтому нами вырабатывается методика, в которой гипнотизирующим раздражением являются не словесные (звуковые) сигналы, а прикосновение к коже. Плоский резиновый баллон, привязывается к тыльной поверхности предплечья; благодаря пневматической передаче, находящийся вне камеры экспериментатор при помощи баллона может оказывать равномерное давление на кожу испытуемого.

Однократное нажатие баллона (длительностью 3—4 сек.), сочетавшееся предварительно со словесным внушением в гипнозе, было сделано условным сигналом наступления гипнотического сна. После нескольких сочетаний нажим баллона вызывал немедленный гипнотический сон. Пробуждение было связано с трехкратным нажатием баллона (длительность каждого нажатия 2 сек.). Когда эти сигналы усыпления и пробуждения были закреплены, словесным внушением не приходилось пользоваться в течение многих месяцев.

Засыпание и пробуждение, вызванные таким способом, наступали очень быстро (в течение 2—3 сек.). Гипнотический сон был достаточно глубок.

Наибольшее число экспериментов было поставлено с этой методикой. Закономерность и повторяемость явлений при применении этого метода были поразительны.

Тотчас после гипнотического сна, несмотря на большую интенсивность звука, действовавшего во время сна, испытуемая не сохраняла каких-либо воспоминаний о звуке. Специальное внушение постгипнотических иллюзий тщательно избегалось.

После проведения основной серии экспериментов была введена модификация методики. Она заключалась в применении дополнительного баллона, прикрепляемого при помощи марлевой повязки к коже лба и являющегося сигналом слышания звука. Однократное нажимание баллона сочеталось с внушением во время гипнотического сна — «звук слышен»; двукратное — с внушением «звук не слышен». После достаточного числа сочетаний словесного внушения с нажимом лобного баллона, по выходе из гипноза испытуемая безошибочно отвечала: при однократном нажиме — «слышала звук», при двукратном — «звука не было». Этот последний ответ соответствовал ответу во время предыдущей серии опытов без дополнительного внушения, при помощи баллона.

Методика определения слуховых порогов

В основном эта методика соответствовала описанной в работе А. А. Князевой (1946). Вкратце она состояла в следующем. Испытуемый, находившийся в заглушенной камере, садился в кресло и надевал телефон. После измерения порогов на звук определенной частоты интенсивные звуковые колебания разных частот подводились к уху испытуемого. Источником колебаний служили гетеродинные генераторы звуковых частот. После прекращения действия звука снова производилось измерение порогов слуховой чувствительности в течение нескольких минут, через каждые 15—30 сек. В настоящей работе в качестве раздражающего звука во всех опытах применялась одна и та же частота колебаний (2000 пер./сек.) постоянной интенсивности (100 дб выше порога слышимости). Длительность действия звука равнялась 5 мин. Эти условия, как было найдено Князевой, являются наиболее благоприятными для обнаружения наибольших изменений слуховой чувствительности. Измерение порогов в одной серии опытов производилось на всех частотах, начиная от 200 до 9000 пер./сек., в другой серии — лишь на частоте 2700 пер./сек., при которой, как это вытекает из данных Князевой, наблюдаются наибольшие изменения чувствительности при частоте раздражающего звука в 2000 пер./сек.

Постановка опыта

Испытуемая усаживалась в кресле, камера закрывалась и производилось определение слуховых порогов. После этого нажатием баллона вызывался гипнотический сон; через несколько секунд давался раздражающий звук, причем предельная интенсивность его достигалась ступенчато в течение 3—4 сек.; за 1 сек. до пробуждения звук выключался, и 5-минутный сон прерывался трехкратным нажатием баллона. Через несколько секунд (3—5 сек.) испытуемая давала сигнал (нажатие кнопки, зажигающей электрическую лампочку, стоящую перед экспериментатором), о своей готовности. Тотчас же после этого производилось определение порогов.

Затем следовал 20-минутный отдых и начинался следующий опыт; опыты со сном чередовались с контрольной дачей звуковых раздражений без сна.

В течение дня ставилось обычно от 3 до 5 опытов. Работа проводилась с осени 1940 г. по июнь 1941 г. Было поставлено около трехсот экспериментов.

Продолжение работы было прервано войной.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Изменение слуховой чувствительности при действии звуковой частоты в 2000 пер./сек.

У испытуемой наблюдается типичное повышение порогов после прекращения действия звука, которое от максимальных величин (до 25 дб), наблюдаемых при измерениях в течение первых 15 сек., постепенно сглаживается. Время полного восстановления чувствительности приближается в этих условиях к 10 мин. На рис. 1 приведена кривая *I*, иллю-

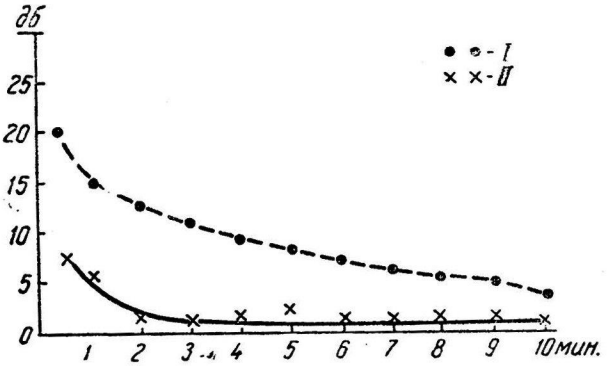

Рис. 1. Восстановление слуховой чувствительности после прекращения действия звука (2000 пер./сек., 100 дб над порогом, длительность раздражения 5 мин.). По абсциссе — время после прекращения действия звука; по ординате — степень повышения (в дб) относительно наблюдаемого до раздражения уровня (0). *I* — при действии звука в бодрственном состоянии; *II* — при звуковом раздражении во время гипнотического сна.

стрирующая сказанное. Измерение порогов производится на частоте 2700 пер./сек.

На рис. 2 (кривая *I*) приводится типичная для испытуемой картина изменения слуховых порогов для частот от 200 до 5000 пер./сек. Приведенные данные повышений порогов относятся к наиболее ранним измерениям (не более 15 сек.) после прекращения действия звука. На кривой видно, что максимальные изменения чувствительности распространяются на зону частот от 2400 до 2700 пер./сек.

Изменение слуховой чувствительности при действии звуковой частоты 2000 пер./сек. во время гипнотического сна

Когда звук действует во время гипнотического сна, значительных изменений слуховых порогов, измеряемых после прекращения действия звука, не происходит. На рис. 1 (кривая *II*) приведены данные измерений порогов для частоты 2700 пер./сек., иллюстрирующие сказанное.

Как видно из кривой, максимальное повышение порогов не превышает 5 дб; через 1½—2 мин. после прекращения действия звука порог полностью восстанавливается. В некоторых опытах максимальные изменения порогов не превышают 2—3 дб.

На рис. 2 (кривая *III*) представлены данные измерения порогов после гипнотического сна для диапазона частот от 200 до 5000 пер./сек. Данные свидетельствуют, что типичное для бодрственного состояния повышение порогов в области частот от 2000 до 3000 пер./сек. отсутствует. Максимальные из наблюдаемых изменений не превышают 8 дб.

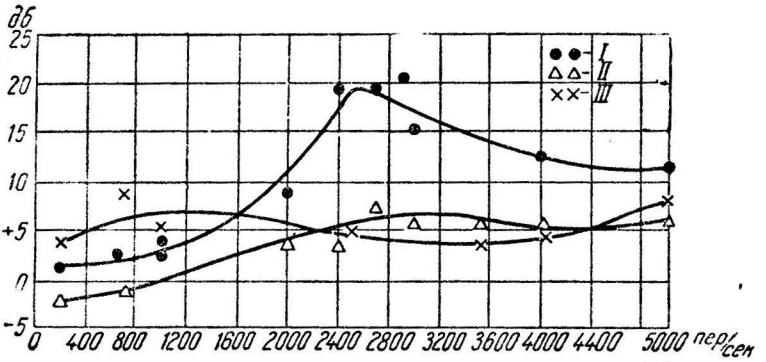

Рис. 2. Изменения порогов на разных частотах через 15 сек. после прекращения действия звука (2000 пер./сек., 100 дб, 5 мин.). *I* — в бодрственном состоянии; *II* — при отсутствии звукового раздражения во время гипнотического сна; *III* — при звуковом раздражении во время гипнотического сна.

Следует отметить, что у испытуемой наблюдалось чрезвычайное постоянство в направлении изменений порогов в различных экспериментах.

Одним из очень существенных моментов, способствующих этой закономерности наблюдаемых изменений, являлась равномерная и достаточная глубина сна, вызываемая нажатием баллона. Всякое, преднамеренно осуществляемое, в целях контроля, нарушение стандартных условий усыпления (создание неглубокого сна) всегда вело к изменениям порогов в той или иной степени, после действия звука.

Изменение слуховой чувствительности после гипнотического сна

Естественно возникал вопрос, как влияет на слуховую чувствительность гипнотический сон сам по себе, независимо от действия звука. Этот вопрос встал перед нами тотчас же после первого усыпления. Для разрешения этого вопроса производилось измерение слуховых порогов до и после гипнотического сна. Звуковое раздражение во время сна в этих опытах естественно не производилось. Первое измерение, которое было произведено в первый день усыпления испытуемой в камере при помощи баллона, показало значительное повышение порогов (до 20 дб). Восстановление чувствительности до порога протекало относительно быстро (2—2½ мин.). Измерение, проведенное через 2 дня после ряда контрольных усыплений, обнаружило, что максимальная величина повышения порогов достигала 14 дб, еще через 2 дня 8 дб и наконец к концу недели установилась на постоянных цифрах от 3 до 6 дб (рис. 3). В некоторых случаях (более поздние эксперименты) изменение слуховых порогов настолько незначительно, что лежит в пределах ошибки измерения (1—3 дб). Систематические эксперименты с испытуемой начались с момента стабилизации изменений порогов после гипнотического сна (рис. 2, кривая *II*).

Эти изменения порога могли рассматриваться как результат последовательного торможения, которое концентрировалось по мере тренировки испытуемой.

Изменение слуховой чувствительности в условиях дополнительного внушения

Основной факт, полученный в исследовании, заключается, таким образом, в том, что сильный звук, действующий во время гипнотического сна, не вызывает заметных изменений слуховой чувствительности.

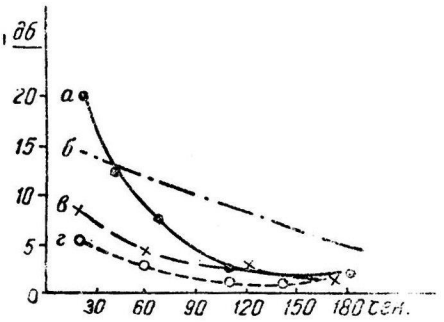

Рис. 3. Изменение порогов для частоты 2700 пер./сек. после пробуждения от гипнотического сна, после первого *(а)*, третьего *(б)*, пятого *(в)* и седьмого *(г)* дня усыпления. По абсциссе — время после пробуждения в секундах; по ординате — повышение порогов в дб относительно уровня (0) до засыпания.

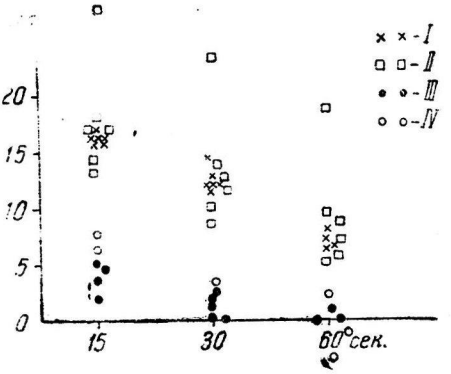

Рис. 4. Изменение порогов для частоты 2700 пер./сек. Звуковое раздражение 2 000 пер./сек. (100 дб, 5 мин.). *I* — действие звука в бодрственном состоянии; *II* — звуковое раздражение во время гипнотического сна при условном внушении «звук слышен»; *III* — звуковое раздражение во время гипнотического сна при условном внушении «звук не слышен»; *IV* — изменение порогов после 5-минутного гипнотического сна без звукового раздражения. По абсциссе — время после пробуждения в секундах; по ординате — повышение порогов в дб относительно уровня (0) до засыпания.

Как уже указывалось, испытуемая не сохраняла воспоминаний о звуке, действовавшем во время гипнотического сна. Важно было выяснить, как будут протекать явления, когда воспоминание о действовавшем звуке сохранится. Для этой цели применялось дополнительное тактильное раздражение кожи лба, сигнализирующее, в зависимости от числа нажатий баллона, «звук слышен», «звук не слышен» (см. описание методики).

Опыты показали, что в условиях дополнительного раздражения, сигнализирующего «звук слышен», пороги изменяются точно так же, как при действии звука в бодрственном состоянии. Повышение порогов достигает, как и в этих условиях, 20 дб, в некоторых случаях даже несколько больше (см. кривые *I* и *II* рис. 4). При сигнализации внушения «звук не слышен» пороги изменяются незначительно (кривая *III* рис. 4) и полученная кривая очень близка к кривой изменения порогов после 5 минут гипнотического сна без действия звукового раздражения (кривая *IV* рис. 4). Как уже указывалось выше (см. описание методики), применение во время опыта словесного внушения вызывает неконтролируемые изменения порогов чувствительности. На рис. 5 мы приводим данные изменений, полученных при применении словесного внушения. Со-

поставление данных, изображенных на рис. 4 и 5, ясно показывает, насколько закономернее результаты при отсутствии словесного внушения, хотя направление процессов оказывается все же однозначным в обоих случаях.

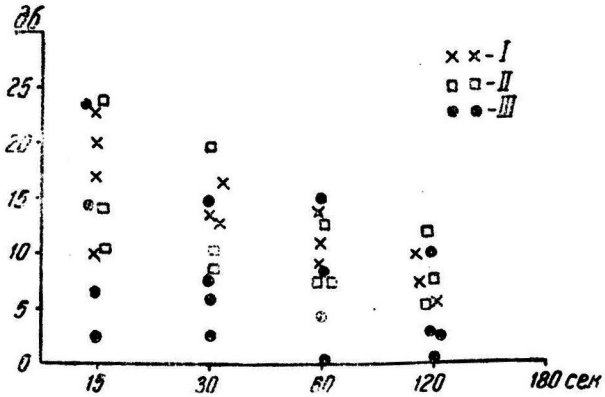

Рис. 5. Изменение порогов для частоты 2700 пер./сек. Звуковое раздражение 2000 пер./сек. (100 дб, 5 мин.). *I* — действие звука в бодрственном состоянии; *II* — зуковое раздражение во время гипнотического сна, при словесном внушении «звук слышен»; *III* — звуковое раздражение во время гипнотического сна при словесном внушении «звук не слышен».

Изменение электрической деятельности коры мозга при нормальном и гипнотическом сне

В целях нахождения объективного критерия глубины сна было начато изучение электрической деятельности коры мозга испытуемой. Сопоставление электроэнцефалограмм (э. э. г.) у испытуемой во время нормального и гипнотического сна показало существенные отличия между ними. Почти полное отсутствие медленных волн, типичных для нормального сна, явилось характерным для гипнотического сна. При очень длительном гипнотическом сне (более получаса) появлялись, однако, медленные волны. К сожалению, вследствие войны опыты не могли быть продолжены, и поэтому в настоящее время мы можем лишь констатировать, с одной стороны, наличие резких отличий у испытуемой между э. э. г. при кратковременном нормальном и гипнотическом сне и, с другой стороны, возможность переходных картин при длительном гипнотическом сне.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной и наиболее важный факт, вытекающий из изложенных данных, состоит в том, что интенсивный звук, вызывающий в обычных условиях значительное падение чувствительности, не вызывает заметных изменений ее тогда, когда он действует на человека, находящегося в состоянии достаточно глубокого гипнотического сна. Из этого факта вытекает следующий неизбежный вывод: в картине падения слуховой чувствительности, которая наблюдается после действия высоких звуковых частот значительной интенсивности,[1] играют решающую роль изме-

[1] Как известно, эти явления обозначаются: как утомление слуха (Urbantschitsch, 1881), адаптация (Ахматов, 1923, Лазарев, 1923), экспериментальная глухота (Rawdon-Smith, 1936); для общей характеристики явления мы применяли термин Hering «перенастройка».

нения в центральных, а не в периферических отделах слуховой системы. Действительно, то изменение состояния центральной нервной системы, которое наблюдается во время гипнотического сна, достаточно для того, чтобы вызвать полное уничтожение признаков утомления слуха.

Так как во время сна, нормального и гипнотического, в первую очередь изменяется состояние корковых и подкорковых систем мозга, закономерно заключение, что именно с процессами в этих отделах центральной нервной системы связано падение слуховой чувствительности после действия высоких звуковых частот. Этот вывод вполне совпадает с экспериментальными данными Rawdon-Smith (1936). Из представленного материала вытекает и дальнейшее заключение. Падение слуховой чувствительности наблюдается лишь тогда, когда звук вызывает возникновение осознанного слухового ощущения. Так как процессы, сопровождающие возникновение дифференцированных ощущений, отражают, очевидно, высокий уровень интеграций корково-подкорковых механизмов, следует полагать, что падение слуховой чувствительности интимно связано с нарушением механизмов именно этого «сензорного» уровня нервных интеграций (Гершуни, 1945).

Согласно учению И. П. Павлова, для гипнотического состояния характерно неравномерное распространение тормозного процесса на различные области и структуры коры мозга. С этой точки зрения условия, благоприятные для обнаружения описанного в данной работе явления (достаточная глубина сна во время эксперимента и действие словесных раздражений), могут рассматриваться как условия, способствующие развитию достаточно интенсивного тормозного процесса в высших отделах слуховой системы. К сожалению, внезапный перерыв работы в июне 1941 г. не позволил нам осуществить задуманное изучение условнорефлекторных реакций на звуковые раздражения у нашей испытуемой, которое дало бы возможность судить о состоянии высших отделов слуховой системы в различные периоды гипнотического сна. Но и без этих данных заключение о заторможенности высших отделов слуховой системы, ведущее к выключению из сознания мощного потока афферентных импульсов, протекающих при звуковом раздражении во время гипнотического сна, представляется достаточно оправданным. Таким образом, приходится признать, что развитие тормозных явлений, ведущее к дезинтеграции высших механизмов слуховой системы, то функциональное расщепление во время гипноза, о котором говорит Л. А. Орбели, делает эту систему в целом менее лабильной и устраняет ту перенастройку чувствительности, которая в бодрственном состоянии наступает при бомбардировке потоком импульсов, при той же силе внешнего раздражения. Существенно, что отнюдь не все проявления деятельности слуховой системы обнаруживают ту же степень лабильности, что и слуховая чувствительность. Как будет показано в следующем сообщении (Загорулько, Клаас и Федоров, 1946), возникновение слуховых последовательных ощущений, протекающих после действия звука, оказывается значительно более независимым от течения гипнотического сна. Это показывает, что возможность дифференциации различных процессов, протекающих в органе чувств при применении такого метода анализа, как гипнотический сон, является осуществимой.

ВЫВОДЫ

На одной чрезвычайно тренированной испытуемой изучалось изменение слуховой чувствительности после действия звуковой частоты в 2000 пер./сек. большой интенсивности (100 дб выше порога ощущения) в условиях бодрственного состояния и гипнотического сна, вызываемого

прикосновением резинового баллона к коже предплечья. Были получены следующие данные.

1. Звуковое раздражение, действующее в течение 5 минут при бодрственном состоянии, вызывает после своего прекращения типичное падение слуховой чувствительности, которое длится в течение 5—10 мин. и выражается в максимальном повышении порогов (до 20—25 дб) не на воздействующей частоте, а на более высоких частотах (2400—2700 пер./сек.).

2. Если же звуковое раздражение той же интенсивности и частоты действует во время 5-минутного глубокого гипнотического сна, то после пробуждения измерение слуховых порогов не обнаруживает изменений слуховой чувствительности, превышающих 4—6 дб, хотя определения производятся через те же промежутки времени после прекращения звука, что и в контрольных опытах в бодрственном состоянии. При этом, существенно, что после пробуждения никаких воспоминаний о действии звука во время сна не сохраняется.

3. Определение слуховой чувствительности после 5-минутного гипнотического сна при отсутствии звуковых раздражений обнаруживает повышение порогов на 5—7 дб.

4. При дополнительном внушении во время сна приказа «звук слышен», определение порогов после пробуждения обнаруживает падение слуховой чувствительности на 20—25 дб, подобно тому как это наблюдается в бодрственном состоянии.

5. Приведенные данные позволяют притти к заключению, что падение слуховой чувствительности, наблюдаемое после действия интенсивных звуков высоких частот, определяется не изменением в периферических отделах органа слуха, а изменением в центральных отделах слуховой системы.

ЛИТЕРАТУРА

Ахматов А. С., Журн. прикл. физ., *2*, 51, 1923.
Гершуни Г. В., Изв. Ак. Наук СССР, сер. биол., № 2, 210, 1945.
Загорулько Л. Т., Ю. А. Клаас и Л. Н. Федоров, Физиол. журн., *32*, № 5, 1946.
Князева А. А., Физиол. журн., *32*, № 3, 1946.
Лазарев П. П. Ионная теория возбуждения. 1923.
Левин С. Л., Архив биол. наук, *54*, № 1, 105, 1939.
Немцова О., Бюлл. экспер. биол. и мед., *1*, 442, 1936.
Орбели Л. А. Лекции по вопросам высшей нервной деятельности. 1945.
Павлов И. П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. 6-е изд., 1938.
Binet A. La psychologie du raisonnement. 1887.
Binet A. et Ferré Ch. Le magnétisme animal. 1890.
Erickson M. H., J. Gener. Psychol., *19*, 127, 151, 1938.
Hull C. L. Hypnosis and Suggestibility. 1933.
Rawdon-Smith A. F., Brit. J. Psychol., *26*, 233, 1936.
Urbantschitsch V., Pflüg. Arch., *24*, 574, 1881.
Young P. C., Psychol. Bull., *38*, 92, 1941.

ON THE CHANGES OF AUDITORY SENSITIVITY DURING THE ACTION OF SOUND WHILE UNDER HYPNOTIC SLEEP

G. V. Gersuni, *A. A. Kniaseva* and *L. N. Fedorov*

Laboratory of Physiology of the Sense Organs of the Pavlov Physiological Institute of the Academy of Sciences of the USSR, Leningrad

The changes of auditory sensitivity were studied after the action of sounds of 2000 c. p. s. of great intensity (100 decibels above the threshold), during hypnotic sleep and in the waking state, upon one highly trained subject.

The following results were obtained:

(I) A sound stimulus lasting 5 minutes calls forth, after its cessation, a typical decrease of auditory sensitivity lasting 5 to 10 minutes. This decrease is manifested in the maximal rise of the thresholds (up to 20—25 decibels) for a band of frequencies (2400—2700 c. p. s.).

(2) When a sound stimulus of constant intensity and frequency is applied during a deep five-minutes' hypnotic sleep called forth by the pressure of a rubber bulb upon the skin of the arm, the change of the auditory thresholds after awakening does not exceed 4—6 decibels. In these experiments the tests were made with the same time-intervals after the cessation of the sound as in the control experiments in the normal waking state. It should also be noted that after awakening there remains no reminiscence of the action of the sound during the hypnotic sleep.

(3) After 5 minutes' hypnotic sleep without sound stimulation, the raising of the thresholds is 5 to 7 decibels.

(4) When the subject receives during the hypnotic sleep the order: „the sound is heard", there is a 20 to 25 decibels raising of the thresholds, similarly to what takes place in the case of a waking state.

(5) The above data permit to infer that it is not the change in the peripheral parts of the organ of hearing, but the change in the central parts of the auditory system, that determines the drop of auditory sensitivity.

1946 · ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР · XXXII · № 5
1946 · THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY OF USSR · XXXII · № 5

О ТЕЧЕНИИ СЛУХОВЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ ОЩУЩЕНИЙ ПОСЛЕ ПРОБУЖДЕНИЯ ОТ ГИПНОТИЧЕСКОГО СНА

Л. Т. Загорулько, Ю. А. Клаас и *Л. Н. Федоров*

Лаборатория физиологии органов чувств Физиологического института им. акад. И. П. Павлова Академии Наук СССР

Поступило 29 I 1946

В сообщении Гершуни, Князевой и Федорова (1946) были изложены результаты исследования слуховой чувствительности в условиях действия звукового раздражения во время применения гипнотического сна. В настоящем сообщении приводятся данные анализа, основанного на тех же предпосылках другого проявления деятельности слуховой системы — слуховых последовательных ощущений.

Слуховые последовательные ощущения (образы), впервые систематически изученные в нашей лаборатории (Волохов и Гершуни, 1935; Арапова и Клаас, 1940, 1946) возникают при действии звуков определенной частоты, интенсивности и длительности; по времени своего развития после прекращения действия раздражающего звука и качественной характеристике возникающего ощущения они могут быть разбиты на первое, второе и третье последовательные ощущения (Арапова и Клаас, 1940, 1946).

Наиболее удобным для экспериментального изучения является второе последовательное слуховое ощущение (2 п. о.), имеющее характер широкополосного шума, который в определенных условиях обогащается тональными компонентами: 1) оно возникает обычно через 10—30 сек. после прекращения действия звука; 2) достигает достаточной громкости (до 20 дб) необходимой для оценки; 3) отличается относительно большой стабильностью.

Каков механизм возникновения этих «следов» возбуждения? С деятельностью каких отделов слуховой системы связано их происхождение? Некоторые соображения (Загорулько и Клаас, 1946) заставляли думать о большом значении в происхождении этого явления процессов, протекающих в периферическом рецепторном приборе или в первом невроне слухового пути. Одним из методов экспериментального изучения вопроса явилось исследование течения 2 п. о. после пробуждения от гипнотического сна при условии действия раздражающего звука во время сна.

В настоящем сообщении приводятся данные подобного изучения. Опыты проводились на той же испытуемой и в тех же экспериментальных условиях, что и опыты Гершуни, Князевой и Федорова. Поэтому результаты обоих исследований являются вполне сравнимыми.

МЕТОДИКА

Опыты проводились в течение декабря—мая 1940/41 гг. на той же испытуемой, с которой работали Гершуни, Князева и Федоров. Методика гипнотизации подробно описана в сообщении этих авторов. Подробное описание методики исследования

2 п. о. можно найти в работе Араповой и Клаас (1946). Вкратце постановка опыта состояла в следующем.

Испытуемая приводилась в состояние гипнотического сна при помощи тактильного раздражения кожи нижней трети предплечья, осуществляемого благодаря давлению резинового баллона. Пробуждение производилось при помощи трехкратного нажатия того же баллона. Другой баллон, укрепленный на лбу, служил сигналом определенных дополнительных внушений («звук слышит», «звука не слышит»).

Звук, вызывающий 2 п. о., подводился во время 5-минутного гипнотического сна, обычно в течение последней минуты. Длительность пробуждения колебалась от 3 до 6 сек. Испытуемая сигнализировала о готовности к эксперименту, о появлении и окончании 2 п. о. при помощи нажатия кнопки, вызывающей зажигание лампочки на столе экспериментатора. После окончания опыта испытуемая давала оценку глубины сна, наличия или отсутствия звука во время сна и качества 2. п. о.

Громкость 2 п. о. измерялась сравнением со звуком в 1000 пер./сек., подаваемым на другое ухо; она выражалась в децибелах относительно порога ощущения равногромкого сигнала частоты 1000 пер./сек. Тогда, когда измерение не могло произво-

Таблица 1

Дата	Частота звукового раздражения	Громкость звукового раздражения (в дб)	Длительность раздражения (в мин.)	Характеристика последовательных ощущений			
				латентный период (в сек.)	длительность (в сек.)	по громкости	по характеру
28 XII 1940	500	80	1	18	60	—	Шум со звоном
	500	90	1	24	66	—	Шорох.
4 I 1941	500	80	1	24	54	Громче 10 дб	Шумовой.
	500	80	1	22	48	» 20 »	Шумовой.
	500	80	1	13	48	« 20 »	Шумовой.
	500	80	1	18	66	Около 25 »	Шумовой.
9 I 1941	500	80	1	30	108	Слабее 20 »	Шумовой.
	500	80	1	30	54	Громче 10 дб	Шумовой.
	500	80	1	15	60	15 »	Шумовой.
13 I 1941	500	80	1	18	84	Громче 10 »	Шумовой.
	500	80	1	18	96	15 дб	Шумовой.
	500	80	1	12	78	20 дб	Шумовой.
14 I 1941	500	80	1	12	80	Около 20 дб	Шумовой.
16 I 1941	500	80	2	6	72	Громче 14 дб	Шумовой.
	500	80	2	3	96	—	Шумовой.
	500	80	[illegible]	6	66	—	Шумовой.
	500	80	1	6	90	—	Шумовой.
18 I 1941	2000	80	1	3	63	—	Звон.
	2000	80	1	3	75	—	Звон.
	2000	90	1	11	72	—	Шумовой.
	2000	90	1	6	66	—	Шумовой.
21 I 1941	3000	90	1	4	63	—	Шумовой.
	3000	90	1	9	90	—	—
30 I 1941	5000	85	1	3	57	—	Завывающий шум.
25 II 1941	5000	90	1	17	60	—	Шумовой.
10 IV 1941	4000	90	1	17	43	—	Шумовой.
17 IV 1941	2000	90	1	12	42	Тихое	Шумовой.
22 IV 1941	2000	90	1	10	42	—	—
24 IV 1941	2000	90	1	7	48	—	Шумовой.
8 V 1941	2000	90	1	15	36	Тихое	Шум.
	Среднее . .		—	13	66		

диться, в протоколах указывалась качественная оценка интенсивности 2 п. о. Качественная шкала соответствовала при этом приблизительно следующей градации громкостей: очень тихое — 2—4 дб, тихое — 5—7 дб, средней громкости — 8—12 дб, громкое 13—18 дб, очень громкое — выше 20 дб. Под громкостью раздражающего звука понималась равногромкая для частоты 1000 пер./сек. интенсивность звука, выраженная в децибелах относительно порога ощущения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

1. Течение второго последовательного ощущения. Прежде всего предстояло выяснить у нашей испытуемой течение 2 п. о. в обычных условиях опыта. В табл. 1 представлены результаты опытов этой серии. На основании этих опытов мы приходим к выводу, что течение этого последовательного ощущения у испытуемой является типичным и подобным течению его у других испытуемых: латентный период, длительность течения ощущения, его громкость и характер совпадают с описанными ранее в работах Араповой и Клаас (1940, 1946).

2. Гипнотический сон. В табл. 2 представлено описание наблюдаемых слуховых ощущений после гипнотических сеансов. Из таблицы видно, что после пробуждения от гипнотического сна, когда орган

Таблица 2

Дата	Длительность гипнотического сна (в мин.)	Длительность пробуждения (в сек.)	Характеристика слуховых ощущений
16 I 1941	5	5	Слуховых последовательных ощущений не было.
18 I 1941	5	3	Периодически появляющийся и исчезающий шум, совсем не похожий на обыкновенный образ. Звука не слышала.
21 I 1941	5	3	Очень тихий шум.
10 IV 1941	5	15	Слуховых последовательных ощущений не было. Спала хорошо. Звука не слышала.
10 IV 1941	5	4	Слуховых последовательных ощущений не было. Спала хорошо. Звука не слышала.
17 IV 1941	5	—	Слуховых последовательных ощущений не было. Спала хорошо. Звука не слышала.
22 IV 1941	5	4	Слуховых последовательных ощущений не было. Спала хорошо. Звука не слышала.
15 V 1941	5	3	Слуховых последовательных ощущений не было. Спала хорошо. Звука не слышала.
5 VI 1941	5	4	Слуховых последовательных ощущений не было. Спала хорошо.
25 II 1941	5	4	Слуховых последовательных ощущений не было. Спала хорошо. Звука не слышала.

слуха не подвергался звуковому раздражению, каких-либо отчетливых слуховых ощущений, которые в какой-то мере могли быть сравнимы с ощущениями, возникающими после действия звука (2 п. о.), у нашей испытуемой не было.

3. Действие звуков разных частот на орган слуха в гипнотическом состоянии. Уже после того как мы убедились,

Таблица 3

Дата	Частота звукового раздражения (в пер./сек.)	Громкость звукового раздражения (в дб)	Время раздражения от начала сна (в мин.)	Длительность гипнотического сна (в мин.)	Длительность пробуждения (в сек.)	Характеристика последовательного ощущения: латентный период (в сек.)	длительность (в сек.)	по громкости	по характеру	Примечания
14 I 1941	500	90	4—5	5	6	22	78	Менее 7 дб	Шум	Раздражающий (Р) звук слышала.
	500	90	4—5	5	3	17	66	Более 13 дб	Шум	Р. звука совершенно не слышала.
	500	80	3—5	5	5	12	78	Менее 13 дб	Шум	То же.
16 I 1941	500	80	4—5	5	6	15	90	—	Шум со звоном	То же.
	500	80	$2^1/_2$—$3^1/_2$	5	5	18	66	Очень тихое	Шум	То же.
18 I 1941	2000	90	4—5	5	5	48	60	Менее громкое, чем в контр.	Шум	Р. звука не слышала.
	2000	90	4—5	5	5	36	—	—	Шум	То же.
	2000	90	4—5	5	5	30	80	Громкое	Шум со звоном	Р. звука не слышала.
	2000	90	$2^1/_2$—$3^1/_2$	5	3	30	45	—	Шум со звоном	Р. звука не слышала.
21 I 1941	3000	90	4—5	5	4	18	60	Средней громкости	Шум	Р. звука не слышала.
	3000	90	4—5	5	4	30	62	Средней громкости	Шум	То же.
	3000	90	1—2	5	3	30	54	Очень тихое	Шум	То же.
30 I 1941	5000	85	4—5	5	3	9	66	Громкое	Завывающий шум	Р. звук слышала, сон не глубокий.
10 IV 1941	500	90	4—5	5	4	22	60	—	Шорох	Р. звука не слышала.
	500	90	4—5	5	4	18	54	—	Шум	Р. звука не слышала.
	4000	90	4—5	5	—	17	42	Очень тихое	Шум	
	2000	90	2—5	5	4	17	39	Тихое	Шум	Р. звук слышала, спала хорошо.
2 V 1941	2000	90	4—5	5	4	—	—	—	—	Р. звука не слышала, спала хорошо.
22 V 1941	500	90	$4^1/_2$—$5^1/_2$	$5^1/_2$	4	7	50	—	Шум	—
5 VI 1941	500	90	4—5	5	3	9	50	Громкое	Шум	Р. звук слышала, спала хорошо.
			Среднее . .		—	20	63			

что испытанные звуковые частоты определенной громкости вызывают у нашей испытуемой отчетливые слуховые последовательные ощущения и что само по себе состояние после пробуждения от гипнотического сна не сопровождается характерными слуховыми п. о., мы приступили к настоящей группе опытов. Испытуемая усыплялась, как описано выше, при помощи раздражения пневматическим баллоном кожи нижней трети предплечья. По истечении определенного промежутка времени (5 минут) испытуемая пробуждалась, сигнализировала свое пробуждение и начинала «следить» за слуховыми ощущениями. Звуковой раздражитель в большинстве опытов подавался через телефон в течение 1 минуты. Из 20 опытов в 15 звуковой раздражитель посылался на последней (5-й) минуте гипнотического сна, в 5 опытах — в другие моменты. Результаты опытов этой серии представлены в табл. 3. Раздражающий звук испытуемая слышала в 4 сеансах. Из таблицы видно, что 2 п. о. было отчетливо выражено как в тех случаях, когда испытуемая раздражающий звук слышала, так и в тех, когда она его вовсе не слышала. При более детальном рассмотрении результатов опытов табл. 3 можно отметить некоторые отличия в течении изучаемого явления от картины, наблюдаемой в контрольных опытах без гипнотического сна (см. табл. 1). Так, латентный период в контрольных опытах равен в среднем 13 сек. (колебания от 3 до 30 сек.), после пробуждения он несколько длительнее — 20 сек. (колебания от 7 до 48 сек.). Громкость 2 п. о. в посттипнотическом состоянии никогда не достигала 17 дб, в то время как в контрольных опытах достигала 25 дб. Длительность 2 п. о. существенно не отличалась в контрольных и гипнотических опытах.

Следовательно, результаты опытов этой серии с несомненностью указывают на возможность возникновения последовательных ощущений в слуховой системе и в том случае, когда ее высшие органы находятся в измененном состоянии и звуковой раздражитель не вызывает возникновения осознанных слуховых ощущений.

4. Действие звукового раздражителя в гипнотическом сне при одновременном внушении состояния «звук слышит». Во время гипнотического сна, за 1½—2 минуты до подачи звукового раздражения, при помощи лобной пневматической системы испытуемой производилось внушение состояния, при котором она должна была слышать звук. Проведено 10 таких сеансов. Результаты опытов представлены на табл. 4. Из таблицы видно, что в двух сеансах испытуемая звука не слышала. Это явление, вероятно, объясняется недостаточным подкреплением нажатия лобного баллона в первый день этой серии экспериментов. Результаты всех 10 сеансов показывают, что 2 п. о. неизменно возникает и в этих условиях и характеризуется теми же основными чертами, что и в обычных условиях опыта (табл. 4).

5. Действие звукового раздражителя в гипнотическом сне при одновременном внушении состояния «звука не слышит». В этой группе опытов в те же сроки и точно так же, как в предыдущей серии, до подачи звукового раздражителя производилось внушение состояния «звука не слышит». Нами осуществлено 15 таких сеансов. Результаты опытов представлены в табл. 5. Из таблицы видно, что в 3 сеансах испытуемая слышала звук. В остальных 12 сеансах испытуемая звука не слышала, хотя в действительности раздражение происходило. В результате опытов оказалось, что в 5 сеансах из 15 2 п. о. отсутствовал. Причины этого отсутствия в пяти сеансах мы усматриваем в следующем: в трех сеансах (8/V, 8/V и 22/V), точнее перед каждым из них, значение условного тактильного раздражения подкреплялось резким словесным внушением состояния «не слышит»; в двух других сеансах (22 IV и 24 IV) звуковой раздражитель подавался на

Таблица 4

Дата	Частота звукового раздражения (в пер./сек.)	Громкость звукового раздражения (в дб)	Время раздражения от начала сна (в мин.)	Длительность гипнотического сна (в мин.)	Длительность пробуждения (в сек.)	Время внушения состояния «звук слышит» (в мин.)	Характеристика последовательных ощущений				Примечания
							латентный период (в сек.)	длительность (в сек.)	по громкости	по характеру	
25 II 1941	500	90	4—5	5	6	—	23	50	Тихое	Шум	Звука не слышала.
	500	90	4—5	5	3	—	24	42	Средней громкости	Шум со звоном	Звука не слышала.
17 IV 1941	2000	90	4—5	5	5	—	20	40		Шум, шорох	Спала хорошо, звук слышала.
22 IV 1941	2000	90	4—5	5	4	—	12	50	Громкое	Шум	Спала хорошо, звук слышала.
24 V 1941	2000	90	1—2	5	4	1/2	4	62			Спала хорошо, звук слышала.
8 V 1941	2000	90	4—5	5	3	3 1/2	12	30	Тихое	Шум	Спала хорошо, звук слышала.
15 V 1941	2000	90	4—5	5	3	3 1/2	15	50		Шум	Спала хорошо, звук слышала.
22 V 1941	500	90	4—5	5	3	3 1/2	12	69	Громкое	Шум	Спала хорошо, звук слышала.
	2000	90	4—5	5	3	3 1/2	11	32	Средней громкости	Шум	Спала хорошо, звук слышала.
5 VI 1941	500	90	4—5	5	3	3 1/2	10	52	Громкое	Шум	Спала хорошо, звук слышала.

2-й минуте гипнотического сна, и к моменту пробуждения (т. е. через 3 минуты после прекращения действия звука) явления последовательного ощущения должны были уже закончиться. Эти опыты служили в качестве контроля. В трех сеансах (25 II, 25 II и 17 IV), где значение условного раздражителя носило ультрапарадоксальный характер, слуховое последовательное ощущение имело место. В семи остальных сеансах, когда звуковой раздражитель в действительности был налицо, а гипнотизируемая испытывала состояние «не слышит» («глухота»), второе последовательное ощущение в постгипнотическом состоянии обнаруживало свойственные ему в нормальном состоянии черты (табл. 5).

Таблица 5

Дата	Частота звукового раздражения (в пер./сек.)	Громкость звукового раздражения (в дб)	Время раздражения от начала сна (в мин.)[1]	Длительность гипнотического сна (в мин.)	Длительность пробуждения (в сек.)	Время внушения состояния «звука не слышит» (в мин.)	Характеристика последовательных ощущений: латентный период (в сек.)	длительность (в сек.)	по громкости	по характеру	Примечания
25 I 1941	500	90	4—5	5	3	—	28	57	Громкое	Шорох	Звук слышала.
	500	90	4—5	5	3	—	24	48	Громкое	Шорох и шум	Звук слышала.
17 IV 1941	2000	90	4—5	5	3	—	12	42	Громкое	Шумовой	Спала хорошо, звук слышала.
24 IV 1941	2000	90	4—5	5	4	—	13	42	Тихое	Шум	Спала хорошо, звука не слышала.
22 IV 1941	2000	90	1—2	5	3	—	2. п. о. отсутствует				Спала хорошо, звука не слышала.
24 IV 1941	2000	90	1—2	5	3	1/2	» » »		»		Спала хорошо, звука не слышала.
	2000	90	9—10	10	5	8 1/2	17	48	Тихое	Шум	Спала хорошо, звука не слышала.
8 V 1941	2000	90	4—5	5	30	3 1/2	2. п. о. отсутствует				Спала хорошо, звука не слышала. Перед опытом значения условных раздражений были подкреплены словесным внушением.
	2000	90	4—5	5	3	3 1/2	» » »		»		Спала хорошо, звука не слышала.
15 V 1941	2000	90	4—5	5	3	3 1/2	18	44	Тихое	Шум	Спала хорошо, звука не слышала.
22 V 1941	500	90	4—5	5	4	3 1/2	12	45	Тихое	Шум	Спала хорошо, звука не слышала.
	2000	90	4—5	5	3	3 1/2	16	20	Очень тихое	Шум	Спала хорошо, звука не слышала. Настойчивое словесное внушение.
	2000	90	4—5	5	3	3 1/2	2. п. о. отсутствует				Спала хорошо, звука не слышала. Резкое настойчивое внушение сна при тактильном раздражении.
5 VI 1941	500	90	4—5	5	3	3 1/2	8	60	Громкое	Шум	Спала хорошо, звука не слышала.
	500	90	4—5	5	4	3 1/2	16	44	Тихое	Шум	Спала хорошо, звука не слышала.

[1] Длительность раздражения 1 минута.

6. Внушение состояния «звук слышит» при отсутствии реального раздражения. В результате предварительных опытов у испытуемой была выработана связь между тактильным раздражением лба и внушенным состоянием «звук слышит». В результате при тактильном раздражении лба испытуемая «слышала» определенный звук (2000 пер./сек.; 90 дб). Во время гипнотического сна на 5-й минуте внушалась при помощи лобного баллона галлюцинация звука. Результаты этих опытов представлены на табл. 6.

Таблица 6

Дата	Длительность гипнотического сна (в мин.)	Длительность пробуждения (в сек.)	Время внушения галюцинаторного звука (мин. от начала сна)	Характеристика слуховых ощущений после пробуждения	Примечания
17 IV 1941	5	12	4—5	Слуховых ощущений не было	Спала хорошо, звук слышала.
22 IV 1941	4	12	3—4	Слуховых ощущений не было	Спала корошо, звук слышала.
24 IV 1941	5	3	4—5	Слуховых ощущений не было	Спала хорошо, звук слышала.
15 V 1941	5	4	4—5	Слуховых ощущений не было	Спала хорошо, слышала негромкий звук.
5 VI 1941	5	4	$3^1/_2$—5	Слуховых ощущений не было	Спала хорошо.

На основании предыдущих опытов мы знаем, что эта частота при данной громкости, как в обычных условиях опыта, так и в постгипнотическом состоянии, вызывает отчетливое 2 п. о. Результат наблюдений, представленных на табл. 6 о влиянии «галлюцинации звука», показывает, что в этих условиях появление второго слухового последовательного ощущения после пробуждения от гипнотического сна не может быть обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основное явление, как это видно из изложенных выше экспериментальных данных, состоит в относительно малой зависимости возникновения исследованных слуховых последовательных ощущений от состояния высших отделов центральной нервной системы в момент действия звука.

Находится ли испытуемая в состоянии гипнотического сна или в состоянии бодрствования, производятся ли дополнительные внушения о слышимости или неслышимости звука, во всех этих случаях 2 п. о. возникает закономерно через определенное число секунд после прекращения действия звука. Галлюцинация звука не вызывает возникновения 2 п. о. Таким образом, характер зависимости 2 п. о. от состояния центральной нервной системы в момент действия звука оказывается совершенно отличным от зависимости, наблюдаемой в отношении слуховой чувствительности. В последнем случае, как изложено в предыдущем сообщении Гершуни, Князевой и Федорова, действие звука во время сна, точно так же как и дополнительные внушенные состояния, оказывают решающее влияние на весь характер изменений слуховой чувствительности. Для протекания изменений слуховой чувствительности необходимым является тот процесс, который сопровождается возникновением осознанного слухового ощущения. Внушение галлюцинации звука также вызывает характерное падение слуховой чувствительности (Немцова, 1936). В этом отношении изменения слуховой чувствительности обнаруживают ту же зависимость от внушенных состояний как и течение зри-

тельных (цветовых) последовательных образов, как это было показано Binet (1889) и Erickson и Erickson (1938) [см. также Hibler (1940) и Erickson (1941)].

Можно таким образом допустить, что для возникновения 2 п. о. течение тех процессов, которые при действии звука ведут к возникновению слухового ощущения, не является обязательным.

Другими словами, не только сенсорно, но и субсенсорно действующий звуковой раздражитель (Гершуни, 1945) является достаточным для вызова 2 п. о., тогда как в отношении слуховой чувствительности субсенсорно действующие раздражители оказываются неактивными.

Рассматривая, с точки зрения И. П. Павлова, гипнотический сон как расслоение деятельности различных отделов коры, благодаря созданию мощных очагов торможения, естественно допустить, что тот процесс, который ведет к образованию 2 п. о., при действии звука не нарушается возникшими тормозными очагами. Можно попытаться дать явлению объяснение, исходящее из пространственных взаимоотношений, допуская, что процесс, ведущий к образованию 2 п. о., складывается или в подкорке или в более низко лежащих отделах слуховой системы. Однако при этом не может быть, конечно, исключено и участие корковых отделов мозга, ибо не только морфологическая, но и функциональная многослойность коры, как постоянно указывает Орбели, дают достаточно широкое поле для протекания различных по уровню интеграции процессов.

При очень интенсивном внушении состояния «звука не слышит» 2 п. о. резко ослабляется или даже совсем исчезает (см. табл. 5). Это явление можно было бы объяснить с пространственной точки зрения распространением тормозного процесса на те отделы слуховой системы, которые связаны с образованием 2 п. о. Однако, менее натянутым представлялось бы объяснение, основанное на допущении более интенсивного развития тормозного процесса в высших (корковых) отделах слуховой системы в условиях дополнительного внушения. В этих условиях можно было бы ждать значительного падения слуховой чувствительности, как это вытекает из данных, приведенных в предыдущем сообщении (см. рис. 3 работы Гершуни, Князевой и Федорова), что должно вести к ослаблению последовательных слуховых ощущений.

ВЫВОДЫ

На одной чрезвычайно хорошо тренированной испытуемой изучалось течение последовательного слухового ощущения после пробуждения от гипнотического сна.

Основные результаты опытов сводятся к следующему.

1. В обычных условиях опыта действие в течение 1 минуты некоторых звуковых частот (500, 2000, 4000 и 5000 пер./сек., 80—90 дб над порогом) сопровождается возникновением второго последовательного слухового ощущения, что совпадает с данными Араповой и Клаас (1940, 1946), Загорулько и Клаас (1946).

2. После пробуждения от 5-минутного гипнотического сна каких-либо слуховых ощущений, имеющих сходство со слуховыми последовательными ощущениями, не возникает.

3. Действие во время гипнотического сна изучаемых нами звуковых частот (500, 2000, 3000, 4000 и 5000 пер./сек., 80—90 дб), независимо от того, слышит или не слышит их испытуемый, после пробуждения сопровождается возникновением отчетливых слуховых последовательных ощущений.

4. Специальное внушение испытуемой во время гипнотического сна состояний «звук слышит» или «звука не слышит», при наличии звукового

раздражения, не вызывает особых изменений в течении второго последовательного слухового ощущения.

5. При внушенной во время гипнотического сна галлюцинации звука, возникновение после пробуждения второго последовательного слухового ощущения не могло быть обнаружено.

6. Течение второго слухового последовательного ощущения оказывается значительно более независимым от протекающих во время гипнотического сна изменений состояния высших отделов центральной нервной системы, чем течение порогов слуховой чувствительности.

ЛИТЕРАТУРА

Арапова А. А. и Ю. А. Клаас, Бюлл. экспер. биол. и мед., *10*, 58, 1940; Физиол. журн. СССР, *32*, № 4, 1946.
Волохов А. А. и Г. В. Гершуни, Тр. Лен. инст. организ. и охр. тр., *11*, № 12, 45, 1935.
Гершуни Г. В., Изв. АН СССР, сер. биол., № 2, 210, 1945.
Гершуни Г. В., А. А. Князева, Л. Н. Федоров, Физиол. журн. СССР, *32*, № 5, 1946.
Немцова О. Бюлл. эксп. биол. и мед., *1*, 442, 1936.
Орбели Л. А. Лекции по физиологии нервной системы. 1935; Лекции по вопросам высшей нервной деятельности. 1945.
Павлов И. П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. 1938.
Binet A. Психология умозаключений. Русский перевод, Москва, 1889.
Erickson E. M., J. Exp. Psychol., *29*, 164, 1941.
Erickson M. H. a. E. M. Erickson, J. Exp. Psychol., *22*, 581, 1938.
Hibler F., J. Exp. Psychol., *27*, 45, 1940.

ON THE DEVELOPMENT OF SECOND AUDITORY AFTER-SENSATION AFTER AWAKENING FROM HYPNOTIC SLEEP

L. T. Zagorulko, *J. A. Klaas* and *L. N. Fedorov*

Laboratory of Physiology of Sense Organs of the Pavlov Physiological Institute of the Academy of Sciences of the USSR, Leningrad

Summary

The authors studied the development of the second auditory after-sensation after awakening from hypnotic sleep in one highly trained subject.

The following are the main results of these experiments.

1. In the usual conditions of the experiment the application of some sound frequencies during one minute (500, 2000, 4000, and 5000 c. p. s., 80—90 decibels above the threshold) leads to the appearance of a second auditory after-sensation. This confirms the data obtained by Arapova and Klaas (1940, 1946).

2. After awakening from a five minutes' hypnotic sleep, there are no auditory sensations reminding these auditory after-images.

3. The same sound frequencies (500, 2000, 3000, 4000, and 5000 c. p. s. 80—90 decibels) applied during hypnotic sleep, independently of whether the subject hears them or not, lead to the appearance of well-marked after-sensations after awakening.

4. When the sound is applied during the hypnotic sleep, and it is suggested to the subject that the sound is heard or not heard, there is no noticeable change in the course of the second after-sensation upon awakening.

5. Suggestion of a hallucination of sound during the hypnotic sleep calls, forth no second after-sensation after awakening.

6. The course of the second after-sensation appears to be far more independent from the changes of condition in the higher parts of the central nervous system taking place under the hypnotic sleep, as compared with the course of the auditory thresholds (Gersuni, Kniaseva, Fedorov, 1946).

1946 · ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР · XXXII · № 5
1946 · THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY OF USSR · XXXII · № 5

НЕПОСРЕДСТВЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА НЕРВНЫЕ ЦЕНТРЫ ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ

Л. С. Штерн

Институт физиологии Академии Наук СССР, Москва

Поступило 20 II 1946

Как лабораторные исследования, так и клинические наблюдения показывают, что в целом ряде случаев обычные методы воздействия на нервную систему не дают ожидаемых результатов. Известно, что введение специфических сывороток в общую циркуляцию остается без всякого влияния на нервные центры, пораженные в результате таких инфекционных заболеваний, как, например, разные виды энцефалита, столбняк и т. д.

Такие же отрицательные результаты получены при попытках лечения ряда заболеваний, характеризуемых как вегетативные неврозы, введением так называемых вегетотропных лекарственных веществ в кровяное русло.

Эти наблюдения в значительной степени нашли свое объяснение в проведенных нами работах по изучению соотношений между кровью, спинномозговой жидкостью и центральной нервной системой (головной и спинной мозг). Эти работы выявили наличие особого физиологического механизма, регулирующего химический состав и физико-химические и биологические свойства спинномозговой жидкости. Этому аппарату, который находится на грани между кровью, с одной стороны, мозгом и омывающей его жидкостью, с другой, мы дали название «гемато-энцефалический барьер».

Характерным для гемато-энцефалического барьера является особая селективность, выражающаяся в его различном поведении по отношению к веществам, очень близким друг к другу по своим химическим и биологическим свойствам.

Селективностью гемато-энцефалического барьера объясняется, в первую очередь, отмеченная при определенных инфекциях рефрактерность нервной системы, в частности мозга. С другой стороны, этой же селективностью объясняется неэффективность в некоторых случаях попыток лечения соответствующими специфическими сыворотками. Таким образом, гемато-энцефалический барьер, играющий в физиологических условиях весьма полезную и необходимую роль, может стать в патологических условиях препятствием для действия ряда лекарственных веществ, необходимых для восстановления нормального состояния центральной нервной системы.

В клинической практике мы встречаем отдельные попытки путем воздействия различными агентами увеличить проницаемость гемато-энцефалического барьера и таким образом создать возможность для введенных в общую циркуляцию лекарственных веществ притти в непосредственный

контакт с нервными элементами головного и спинного мозга. Эти попытки, давшие в целом ряде случаев положительные результаты, имеют, однако, определенные недостатки ввиду того, что при увеличении проницаемости гемато-энцефалического барьера, наряду с веществами лечебными, могут проникнуть из крови в спинномозговую жидкость и притти в контакт с нервными центрами и такие вещества, от которых в нормальных условиях мозг защищен гемато-энцефалическим барьером.

Это и привело нас к мысли, что в подобных случаях предпочтительно обходить барьер путем введения лечебного вещества непосредственно в спинномозговой канал.

В литературе мы встречаем целый ряд указаний на попытки воздействовать непосредственно на нервные центры разными веществами.

В громадном большинстве случаев эти попытки имели своей целью выявить центры определенных функций. Особый интерес представляют в этом отношении исследования Pagano (1904, 1905), который пытался путем впрыскивания раствора кураре в определенные участки большого мозга и мозжечка установить центры различных эмоциональных состояний. Сюда же относятся и работы Giovini (1910), Amantea (1912), Galante (1915) и др., которые старались смазыванием поверхности определенных участков мозговых полушарий, мозжечка, продолговатого мозга и т. д. определить центры различных функций.

Подобные попытки были сделаны нами (Stern и Rothlin, 1918) для определения локализации функций в мозжечке действием кураре на строго ограниченные участки мозжечка. Для этой цели мы пользовались разработанным Battelli (1918) методом введения данного вещества в определенную точку с помощью стрелы, острие которой покрыто тонким слоем данного вещества. Этот метод позволяет до некоторой степени ограничить место воздействия и дает одновременно возможность достигнуть максимальной концентрации в определенной точке.

Проведенные нами опыты показали, что строго локализованный эффект получается только в тех случаях, когда конец стрелы, покрытый тонким слоем кураре, не проникает в жидкость желудочков мозга. В тех же случаях, когда покрытый кураре конец стрелы проникает в эту жидкость, довольно быстро возникает комплекс симптомов, характеризующих определенные эмоциональные состояния. Этот симптомокомплекс в основном вызван раздражением целого ряда вегетативных центров, расположенных на дне и в стенках желудочков мозга (в частности 4-го желудочка).

Наряду с этими работами, мы встречаем в литературе указания на попытки воздействовать непосредственно на нервные центры различными веществами в целях как фармакодинамических, так и терапевтических, в частности при изучении действия невротоксических сывороток и различных бактерийных токсинов, вводимых в мозговую ткань (Widal, Sicard и Lesné, 1900; Delezenne, 1900; Nelis и Bonnet, 1935, и др.). При этом было отмечено, что во многих случаях полностью отсутствует разница в эффекте между иммунизированными и неиммунизированными животными, что указывает на отсутствие соответствующих иммунных тел в мозгу иммунизированных животных.

Имеются также попытки введения антитоксических сывороток (в частности противостолбнячной сыворотки при лечении столбняка) в субарахноидальное пространство (Yodh, 1932, 1937 и др.). Сюда же относятся попытки Palesò (1928) лечить эпидемический цереброспинальный менингит цистернальным и люмбальным введением противоменингококковой сыворотки, попытки Виленского применить в случаях сыпного

тифа цистернальное введение сыворотки крови реконвалесцента, попытки Платова лечить эпидемический менингит цистернальным введением специфической сыворотки и т. д.

В связи с распространением идеи о наличии гемато-энцефалического барьера и о его значении как фактора, регулирующего обмен между кровью, с одной стороны, спинномозговой жидкостью и мозгом, с другой, значительно умножились попытки действовать непосредственно на центральную нервную систему путем введения соответствующих веществ (лекарственных и других) в спинномозговую жидкость. Однако полученные при этом разными авторами результаты противоречивы.

В подавляющем большинстве эти попытки остались безрезультатными. Эти противоречия в значительной степени объясняются выявленными нами особыми условиями передвижения и распределения веществ, введенных в спинномозговую жидкость.

На основании работы, проведенной с целью изучения механизма перехода различных веществ из крови в спинномозговую жидкость и в нервные элементы мозга (взаимоотношения между кровью, спинномозговой жидкостью и нервными элементами), мы установили следующую схему передвижения веществ, введенных в кровь: артериальная кровь→желудочки мозга→нервная мозговая ткань→субарахноидальное пространство→венозная кровь. По этой схеме можно рассматривать в отношении к нервным центрам спинномозговую жидкость желудочков мозга как афферентную жидкость, а спинномозговую жидкость субарахноидальных пространств — как эфферентную жидкость.

Эти выводы полностью подтвердил Monakow, по данным которого жидкость желудочков, представляющая собой продукт секреции сосудистых сплетений, приходит в соприкосновение с нервной мозговой тканью, доставляя ей необходимые для ее деятельности вещества. Жидкость субарахноидальных пространств поступает отчасти непосредственно в венозные синусы и пахионовы грануляции, отчасти в крупные цистерны (подмозжечковую цистерну и поясничный мешок) и оттуда в вены.

Эксперименты, поставленные с целью изучения взаимоотношений между спинномозговой жидкостью субарахноидальных пространств и спинномозговой жидкостью полостей желудочков мозга, показали, что вещества, введенные в субарахноидальные пространства как спинного, так и головного мозга, в большинстве случаев не могли быть выявлены в спинномозговой жидкости желудочков мозга, никакого влияния на нервные элементы не оказывали и более или менее быстро появлялись в крови. Вещества, введенные в желудочки мозга, распространялись по всему мозговому стволу, приходили в непосредственный контакт с самими нервными клетками головного и спинного мозга, оказывая на них соответствующее действие и более или менее быстро могли быть выявлены в субарахноидальных пространствах и в крови. Только в исключительных случаях, в частности при введении большого объема жидкости под сильным давлением в субарахноидальные пространства, можно было выявить наличие данного вещества в желудочках мозга и в соответствии с этим более или менее сильное действие его на нервные центры.

Эти результаты привели к мысли, что для контакта вводимого в спинномозговую жидкость вещества с нервными центрами и, следовательно, для соответствующего действия на них необходимым условием является проникание данного вещества в желудочки мозга. На этом принципе основан разработанный нами метод непосредственного воздей-

ствия на нервные центры химическими агентами, приспособленный и для применения в клинических условиях.

Недостаточным соблюдением правил применения этого метода объясняются разноречивые результаты, полученные разными авторами как в лаборатории, так и в клинике. В частности это относится к попыткам лечения столбняка. На самом деле, положительные результаты при попытках непосредственного воздействия на нервные центры получены исключительно в тех случаях, когда соблюдались соответствующие методические правила.

В отношении лечения столбняка как полученные нами экспериментальные данные, так и результаты клинических наблюдений, показывают, что незаменимым методом лечения столбняка является непосредственное воздействие на нервные центры противостолбнячной сывороткой. Поэтому во всех тех случаях, где налицо симптомы столбняка, необходимо без всякого промедления одновременно с введением в общую циркуляцию (внутривенно или внутримышечно), ввести противостолбнячную сыворотку цистернальным проколом в спинномозговой канал после предварительного извлечения соответствующего количества спинномозговой жидкости. В особенно тяжелых случаях нужно повторить эту операцию несколько раз.

Непосредственное воздействие на нервные центры соответствующими сыворотками дало положительные результаты при попытке лечения некоторых видов энцефалита клещевого или сезонного (весенне-летнего, осеннего), летаргического или экономовского, а также энцефаломиэлита у лошади. Введением сыворотки крови реконвалесцента в полости мозговых желудочков путем цистернальной пункции удалось значительно улучшить состояние больного при условии отсутствия необратимых изменений нервных элементов.

Есть все основания предполагать, что в целом ряде наблюдаемых в психиатрической и нервной клиниках нарушений нормальной деятельности центральной нервной системы неэффективность обычной терапии обусловлена относительной непроницаемостью гемато-энцефалического барьера для лечебного вещества, в частности для соответствующих иммунных тел. В этих случаях непосредственное воздействие на нервные центры соответствующими лечебными веществами, в частности соответствующими сыворотками, в том числе сывороткой крови самого больного, может дать положительные результаты.

Необходимость для получения определенного эффекта вводить данное вещество непосредственно в спинномозговую жидкость обусловлена не только относительной непроницаемостью гемато-энцефалического барьера для данного вещества, но и различием эффекта, который часто отмечается в зависимости от точки приложения его действия. Так, например, кураре вызывает при введении в общую циркуляцию, т. е. при контакте с нервно-мышечным аппаратом, полную неподвижность животного, а при непосредственном воздействии на нервные центры — сильное возбуждение, приводящее быстро к смерти животного.

Своеобразный антагонизм между центром и периферией в отношении их реакции на действие данного вещества был нами отмечен для солей K и Ca, являющихся нормальными составными частями спинномозговой жидкости и играющих значительную роль в регуляции и координации функций отдельных органов.

Так, например, нами установлено, что введение минимальных количеств солей K в желудочки мозга вызывает резкий симпатомиметический эффект, между тем как введение этих солей в общую циркуляцию или непосредственное воздействие на соответствующие эффекторные органы вызывают парасимпатомиметический эффект.

Соли Са, которые, как известно, при введении в общую циркуляцию оказывают действие, идентичное непосредственному раздражению симпатических нервных элементов, при введении в спинномозговую жидкость желудочков мозга вызывают более или менее сильное угнетение, которое, постепенно нарастая, приводит животное в ступорозное состояние, переходящее, в зависимости от дозы, в более или менее длительный и глубокий сон.

Работами, проведенными нами и нашими сотрудниками (Росин и Хволес, 1935), было установлено, что введение изотонического раствора соли К в желудочки мозга путем цистернальной пункции, помимо подъема кровяного давления, увеличения пульсового объема и углубления дыхания, вызывает как понижение возбудимости центрального конца n. vagi и угнетение депрессорной, так и усиление прессорной реакции каротидного синуса. Соли Са при введении в желудочки мозга в таких же условиях вызывают как повышение возбудимости центрального конца n. vagi и усиление депрессорной, так и угнетение прессорной реакции каротидного синуса.

Противоположный эффект вызывается интравенозным введением этих же солей.

Возбуждение, вызванное введением солей К, появляется очень скоро (через 20—30 секунд), между тем как угнетение, вызванное введением Са, выявляется лишь через несколько минут (после быстро проходящего возбуждения) и в большинстве случаев только через 10—15 минут переходит в более или менее длительный и глубокий сон.

Подобные же явления были отмечены нами и нашими сотрудниками (Беркович, Говорович, Громаковская, Кассиль, Плотицына, Росин и др.) в отношении ряда веществ, играющих определенную роль в регуляции функций отдельных органов и их координации в организме, в частности в отношении гормонов, как, например, тироксин, инсулин, и гормоноподобных веществ, так называемых медиаторов, как ацетилхолин, гистамин, а также метаболитов различных органов, как, например, гипофиз, щитовидная железа, мозжечок, слизистая оболочка желудка и др.

Наши результаты нашли свое подтверждение и в ряде работ зарубежных авторов, изучавших действие на центральную нервную систему различных веществ путем их введения в большую цистерну. В большинстве случаев получен результат, отличный от того, который обычно получается от введения этих же веществ в общую циркуляцию (Cushing, 1931; Sun, Wang и Lim, 1936; Kohl, 1932; Mercier и Delphaut, 1936—1938; Issekutz, Leinzinger и Issekutz, 1937; Resnik и Mason, 1937 и др.).

Этот своеобразный антагонизм между центром и периферией вегетативной нервной системы в отношении их реакции на действие одного и того же химического возбудителя сказывается также на составе и на биологических свойствах крови, как это показали опыты, проведенные нами и нашими учениками (Громаковская, Черешнев и др.). Так, например, отмечается, как при введении ацетилхолина, так и фосфорнокислого калия в мозговые желудочки, усиление симпатомиметического действия артериальной крови и ослабление этого действия при введении этих же веществ в общую циркуляцию.

При введении в желудочки мозга глюконовокислого кальция симпатомиметическое действие артериальной крови уменьшается, а при введении его в общую циркуляцию — усиливается.

Отмеченный нами антагонизм может объясняться как структурными особенностями нервных центров, отличающими их от соответствующих

периферических нервных образований, так и различием биохимических процессов, отражающимся и на характере их метаболитов, в частности так называемых медиаторов.

На это указывает ряд работ последователей O. Loewi, показавших, что вещества, образующиеся в процессе возбуждения симпатических ганглиев и преганглионарных волокон, отличаются от тех веществ, которые образуются при раздражении соответствующих постганглионарных волокон (работы Кибякова, Dale, Feldberg и др.).

Работами наших сотрудников (Цейтлин, Хволес и др.) установлено, что при болевых раздражениях, вызывающих, как известно, возбуждение симпатической нервной системы, в спинномозговой жидкости очень скоро появляются парасимпатикотропные вещества, и только через определенный промежуток времени появляются симпатикотропные вещества.

Появление подобных парасимпатикотропных (или холинергических) веществ в спинномозговой жидкости отмечается и при эмоциональных возбуждениях, а также при непосредственном воздействии на симпатические нервные центры определенными веществами, введенными извне или образующимися в организме, как, напр., гормоны, медиаторы и т. д.

Наличие этого своеобразного антагонизма должно быть принято во внимание при всех попытках воздействия на вегетативную нервную систему в клинике и в лаборатории, учитывая возможность интерференции вследствие противоположного действия на периферическую и центральную части вегетативной нервной системы при введении данного вещества в общую циркуляцию.

Поэтому становятся целесообразными попытки непосредственного воздействия данным веществом на вегетативные нервные центры путем введения его в их непосредственную питательную среду. На самом деле, принимая во внимание, что количество вещества, вводимого в спинномозговую жидкость, обычно незначительно, переход его в общую циркуляцию не может заметно изменить состава крови. Таким образом, отпадает возможность влияния этого вещества непосредственно на различные органы и, в связи с этим, отпадает и опасность интерференции, являющейся результатом противоположного действия данного вещества на соответствующие вегетативные органы.

Обоснованием для применения предлагаемого нами метода непосредственного воздействия на нервные центры путем введения активных веществ в желудочки мозга (непосредственно или же путем цистернальной пункции) является, помимо наличия гемато-энцефалического барьера и отмеченного нами антагонизма между центром и периферией вегетативной нервной системы в отношении их реакции на действие одного и того же химического возбудителя, возможность создания в данном участке нервной системы такой высокой концентрации активного вещества и притом с такой быстротой, которых ни в коем случае нельзя достигнуть при введении в общую циркуляцию. Это последнее обстоятельство имеет особенно большое значение, так как медленное накапливание активного вещества и в связи с этим и медленное нарастание концентрации его часто остаются без эффекта, подобно тому как остается без эффекта медленное нарастание силы различных физических возбудителей.

Таким образом, метод непосредственного воздействия на нервные центры путем введения соответствующих веществ в полости желудочков мозга показан не только для веществ, которые через гемато-энцефалический барьер не проходят, но и для веществ, которые легко проходят через гемато-энцефалический барьер, и даже для тех веществ,

которые входят в нормальный состав спинномозговой жидкости. Это относится, в первую очередь, и к тем веществам, которые принимают участие в регуляции и координации функций организма, как, напр., соли К и Са, медиаторы, гормоны и гормоноподобные вещества и другие так называемые вегетотропные вещества.

Особый интерес представляют в этом отношении ионы К и Са, концентрация и соотношение которых в спинномозговой жидкости имеют очень большое значение для тонуса вегетативных нервных центров.

Установлено, что повышение коэффициента К/Са в спинномозговой жидкости совпадает с повышением тонуса симпатической нервной системы, между тем как понижение коэффициента К/Са в спинномозговой жидкости совпадает с повышением тонуса парасимпатической нервной системы, выражающимся в сильном угнетении, прострации и сонливости.

Как известно, подобные изменения коэффициента К/Са в крови вызывают диаметрально противоположные эффекты.

Подобные наблюдения сделаны и по отношению к целому ряду так называемых вегетотропных веществ.

Этот антагонизм представляет, помимо практического, большой теоретический интерес, так как он по-новому освещает роль центральной нервной системы в регуляции и координации функций отдельных органов физиологических систем. Наличие этого антагонизма представляет собой яркий пример закона единства и борьбы противоположностей в развитии физиологических явлений.

Регуляция функций отдельных органов, как и их координация в организме, осуществляется противоположными и одновременно тесно друг с другом связанными и друг друга обусловливающими процессами.

Своеобразный антагонизм, существующий между центром и периферией, освещает не только роль нервных центров, но и роль, которую играют гуморальные факторы в регуляции и координации функций организма. На самом деле, только при наличии этого антагонизма, центральная нервная система может успешно выполнять свою ведущую роль в регуляции и координации функций организма, создавать и сохранять ту гармонию, которая лежит в основе нормальной жизни и деятельности организма.

Все вышесказанное приводит к заключению, что во всех тех случаях, когда желательно оказать определенное действие на нервные центры, необходимо вводить данное активное вещество непосредственно в спинномозговую жидкость, а именно — в желудочки мозга.

Необходимость введения изучаемого вещества в мозговые желудочки вытекает из наших многолетних исследований, показавших, что вещество, введенное как в субдуральные, так и в субарахноидальные пространства, в большинстве случаев быстро переходит из спинномозговой жидкости в кровяное русло, часто не приходя в контакт с нервными центрами, согласно нашей вышеприведенной схеме движения содержащихся в спинномозговой жидкости веществ.

В клинике для введения лечебного вещества в желудочки мозга можно применять цистернальный прокол при условии строгого соблюдения всех правил техники, необходимых для того, чтобы вводимое вещество проникло из большой цистерны в желудочки мозга.[1]

---

[1] Техника подробно изложена в «Наставление о способе выведения раненых из шокового состояния путем непосредственного воздействия на нервные центры по методу акад. Л. С. Штерн» (Медгиз, 1944).

Учитывая, что целый ряд патологических состояний, в частности так называемые вегетативные неврозы, является результатом измененного тонуса как симпатических, так и парасимпатических центров, в первую очередь нарушения их нормальных соотношений, — такая возможность непосредственного воздействия на состояние этих центров открывает широкие перспективы как для диагноза, так и для терапии.

Особую актуальность представляют результаты, полученные от применения метода непосредственного воздействия на вегетативные нервные центры в случаях торпидного травматического шока.

Клиническая картина травматического шока и условия, в которых он возникает, показывают, что непосредственной причиной шока или шокоподобных состояний является нарушение тонуса вегетативной нервной системы, в частности ослабление тонуса симпатических нервных центров, наступающее после сильного их возбуждения. На ведущую роль вегетативной нервной системы в явлениях шока указывают Cannon и его школа, Бурденко и др. К такому же выводу приводят экспериментальные исследования, проведенные нами и нашими сотрудниками, показавшие между прочим, что в торпидной фазе травматического шока нарушаются состав и свойства спинномозговой жидкости, приобретающей свойства, характеризующие состояние, вызванное ослаблением тонуса симпатической нервной системы и усилением тонуса парасимпатической нервной системы.

Эти наблюдения приводят к мысли о том, что в торпидной фазе травматического шока необходимо в первую очередь поднять тонус симпатической нервной системы.

Попытки бороться с явлениями торпидного травматического шока воздействием на отдельные физиологические системы различными лекарственными веществами, путем их введения в общую циркуляцию, в большинстве случаев не дают положительных результатов ввиду того, что, по вышеуказанным причинам, введенные таким образом вещества часто не могут оказать желательного действия на функциональное состояние нервных центров. Непосредственное воздействие на нервные центры путем введения соли K в мозговые желудочки дало положительные результаты. Очень скоро после введения раствора фосфорнокислого калия явления шока исчезают, в частности очень быстро поднимается кровяное давление, усиливается дыхание и быстро восстанавливаются возбудимость и реактивность животного. Необходимым условием успеха является возможно более быстрое непосредственное воздействие на вегетативные центры, заложенные в стенках мозговых желудочков, так как длительное шоковое состояние уменьшает способность этих центров реагировать на действие того или другого химического возбудителя.

Клиническая проверка полностью подтвердила полученные в лабораторных условиях экспериментальные данные.

Само собой разумеется, что положительного результата можно ожидать только в случаях чисто функционального, еще обратимого нарушения вегетативных центров. Было бы, однако, совершенно неверным применять его как ultima ratio только после того, как все другие средства и мероприятия оказались неэффективными.

Наиболее подходящим веществом для выведения из шокового состояния непосредственным воздействием на вегетативные центры является фосфорнокислый калий (смесь монофосфата и дифосфата K, содержащая в 1 мл 6.5 мг K, при pH = 7.3—7.4).

При условии соблюдения показаний и соответствующих технических приемов, необходимых для проникания в желудочки мозга жидкости, введенной цистернальным проколом и притом с достаточной быстротой

для сохранения нужной концентрации, получаются, как правило, положительные результаты.

В этих случаях эффект от введения раствора фосфорнокислого калия отмечается уже через 1—2 минуты, быстро нарастает и полностью развивается в течение нескольких минут (углубление дыхания, учащение пульса, повышение кровяного давления и т. д.). Если в течение этого времени положительный эффект не наблюдается, если эффект оказывается кратковременным или недостаточно выраженным, необходимо повторить введение жидкости.

Количество вводимой жидкости в связи с тяжестью шокового состояния колеблется от 2—3 до 6—7 мл.

Отсутствие положительного эффекта является в подавляющем большинстве случаев результатом технической ошибки, как, например, неправильного направления иглы, недостаточно быстрого введения жидкости, вследствие чего вводимая в цистерну жидкость не проникает в желудочки мозга в достаточном количестве и значительная часть ее стекает вниз в субарахноидальное пространство спинного мозга.

Полученные результаты при лечении шока дают все основания думать, что метод непосредственного воздействия на нервные центры может быть с успехом применен и при лечении других патологических состояний, связанных с нарушением нервной системы, в частности с изменением нормального тонуса вегетативных нервных центров.

Клиническая проверка вполне оправдала это предположение. Особый интерес в этом отношении представляют результаты, полученные от непосредственного воздействия фосфорнокислым калием на нервные центры в ряде случаев отосклероза, который приписывается некоторыми авторами понижению тонуса симпатических нервных центров. Хорошие результаты получены при лечении язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Значительное улучшение отмечено от непосредственного воздействия на вегетативные центры фосфорнокислым калием в ряде случаев бронхиальной астмы и в других случаях пониженного тонуса симпатической и повышенного тонуса парасимпатической нервной системы. В последнее время получены хорошие результаты от непосредственного воздействия на нервные центры глюконовокислым кальцием при эпилепсии и при эклампсии.

Необходимо отметить, что возможность непосредственного воздействия на центральную нервную систему, в частности на вегетативные центры, не исчерпываются одними солями K и Ca.

Проведенные нами в течение последних лет опыты показали, что целый ряд веществ, в частности гормональные вещества и витамины, обладают способностью непосредственно действовать на функциональное состояние и деятельность центральной нервной системы, в частности на вегетативные центры.

Интересные результаты получены от введения витамина B_1 цистернальным путем в желудочки мозга в случаях алиментарной дистрофии и в случаях раневого истощения.

Особый интерес представляет действие метаболитов различных органов, как, например, метаболитов щитовидной железы, мозга, слизистой оболочки желудка, гипофиза и др., которые при введении в желудочки мозга вызывают эффект обратный тому, какой получается при их введении в общую циркуляцию.

Более подробное изучение влияния этих веществ на различные функции путем непосредственного воздействия ими на мозг представляет, бесспорно, большой практический интерес. Можно предполагать, что при расстройствах, вызванных гиперфункцией отдельных частей эндо-

кринного аппарата, как, например, при гипертиреоидизме, введение метаболитов данной железы непосредственно в спинно-мозговой канал может дать положительные результаты.

Имеющиеся уже в настоящее время результаты приводят к мысли, что непосредственное воздействие на нервные центры химическими веществами, создающее возможность активно вмешиваться не только в физиологические процессы, протекающие в нервных центрах, но и в функциональные и органические расстройства центральной нервной системы, открывает широкие перспективы для решения ряда вопросов биологии и медицины, имеющих помимо теоретического и большое практическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

Росин Я. А. и Г. Я. Хволес, Тр. Научно-иссл. инст. физиол. НКП, *1*, 1935.

Штерн Л. С., Основы и достиж. сов. мед., *11*, 9, 1940; Вестн. АН СССР, № 5—6, 1941; Бюлл. эксп. биол. и мед., № 8, 1942; № 10, 1942; Под знам. марксизма, № 3, 1943.

Штерн Л. С. и сотрудники, Гемато-энцефалический барьер, Сб. работ Научно-иссл. инст. физиол. НКП, 1935; Сб. тр. Научно-иссл. инст. физиол. НКП, *1*, 1934; Бюлл. эксп. биол. и мед., № 6, 1943.

Штерн Л. С., Бюлл. эксп. биол. и мед., № 1—2, 1944; Достижения сов. медицины в годы Отечественной войны, 2, 1944; Бюлл. эксп. биол. и мед., 12, 1944.

Amantea G., Arch. Farm. Sper., *14*, 41, 1912.

Battelli F., C. r. Soc. Physique et d'Histoire natur., *35*, 14, 1918.

Cushing H., Proc. Nation. Acad. Sci., *17*, 1931.

Dale H., Lancet, 1179, 1233, 1285, 1929.

Dale H. a. W. Feldberg, J. Physiol., *70*, 109, 1930; *81*, 1934; *81*, 320, 1934; *80*, 1933.

Delezenne C., Ann. Inst. Pasteur, *14*, 686, 1900.

Feldberg W. a. J. Gaddum, J. Physiol., *80*, 1933; *81*, 305, 1933.

Galante E., Arch. Ital. Biol., *62*, 203, 1915.

Giovini M., J. Physiol. et Pathol. Génér., *12*, 891, 1910.

Issekutz B., M. Leinzinger u. B. Issekutz jr., Arch. exp. Pathol., Pharmakol., *185*, 673, 1937.

Kohl H., Ztschr. ges. exp. Med., *83*, 409, 1932.

Loewi O., Pflüg. Arch., *189*, 239, 1921.

Mercier F. et I. Delphaut, C. r. Soc. Biol., *121*, 23, 1509, 1936; *123*, 24, 1201, 1206, 1936; *128*, 987, 1938; *129*, 319, 1938.

Mercier F., I. Delphaut et M. Bujart, C. r. Soc, Biol., *129*, 318, 1938.

Nelis P. et H. Bonnet, C. r. Soc. Biol., *118*, 136, 1935.

Pagano G., Riv. di. patol. nerv., e. ment., *9*, 209, 1904; Arch. Ital. de Biol., *43*, 139, 1905.

Palesó V., Wien. klin. Wchschr., 1132, 1928.

Resnik H. jr. a. M. Mason, Amer. J. med. Sci., *192*, 520, 1937.
1937.

Resnik H., M. Mason a. others, Amer. J. med. Sci., *191*, 835, 1936.

Sigard. Thèse, Paris, 1899; C. r. Soc. Biol., 1536, 1902.

Stern L., F. Battelli et J. Jauffret, C. r. Soc. Biol., *86*, 755, 1922.

Stern L. et F. Battelli, C. r. Soc. Biol., *86*, 755, 1922

Stern L. et R. Gautier, C. r. Soc. Biol., *86*, 648, 1922.

Stern L. et E. Rothlin, Arch. Suisses Neurol. et Psychiatrie, *3*, 234, 1918.

Sun T., C. Wang a. R. Lim, Chinese J. Physiol., *10*, 61, 1936.

Yodh, Brit. med. J., 1, 589, 1932; 4, 885, 1937.

Widal F., Sicard et Lesné, C. r. Soc. Biol., 1900.

DIRECT ACTION OF CHEMICAL SUBSTANCES UPON NERVE CENTRES IN PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY

L. S. Stern

Institute of Physiology of the Academy of Sciences of the USSR, Moscow

Summary

The direct application of chemical substances to nerve centres in biology and medicine is based on the following facts: (I) the existence of the haemato-encephalic barrier, (2) the existence of a definite antagonism between the reactions of the centres and periphery of the nervous system, particularly of the vegetative nervous system to the action of one and the same chemical agent, and (3) the possibility of applying minimal quantities of active agents to obtain the desirable effect.

The haemato-encephalic barrier, serving in physiological conditions for the protection of the brain against the action of toxic substances, may, in pathological conditions, prevent the passage of therapeutic agents and hinder their action upon the affected nervous centres.

In these cases it may become necessary to abolish or to diminish this hindrance. This may be achieved by lowering the resistance of the haemato-encephalic barrier (increase of its permeability) by means of various chemical, physical and biological factors. On the other hand, such an increase of permeability of the haemato-encephalic barrier may help the passage into the spinal fluid not only of the desirable substances, but also of noxious or pathogenic agents, from which the brain is normally protected by the haemato-encephalic barrier. This leads to the necessity of introducing the therapeutic agents directly into the spinal fluid e. g., into the cerebral ventricules.

This method has been successfully applied in the treatment of such diseases as tetanus and some forms of encephalitis, the usual treatment of which by means of specific sera is mostly not very efficient owing to the relative impermeability of the haemato-encephalic barrier for therapeutic agents in general, and for the corresponding immune bodies in particular. In those cases, the direct introduction of the sera, including reconvalescent sera, into the spinal fluid may give positive results.

The peculiar antagonism between centres and periphery, particularly in the case of vegetative innervation, in respect of their reaction to the action of one and the same agent, has been observed for a number of substances playing a definite rôle in the regulation and coordination of functions of the organism. Such are the salts of potassium and calcium, various hormones, and hormone-like substances (the so-called mediators) which, when introduced into the cerebral ventricules, call forth an opposite effect to that whcih is produced by them when they are brought into direct contact with the peripheral elements of the vegetative nervous system and with their effector organs.

This antagonism is important, not merely from the theoretical, but also from the practical point of view.

As a result of this antagonism, the effect of substances which easily pass through the haemato-encephalic barrier may be entirely abolished by the mutual interference of their simultaneous action upon the centres and the periphery.

In clinical practice the introduction of a given substance directly into the cerebral ventricules is indicated when the pathological state is due to changed tonus of the sympathetic and parasympathetic centres.

Positive results were obtained in cases of torpid traumatic shock by introducing potassium phosphate into the cerebral ventricules and in the treatment of other pathological states associated with disturbances of the normal tonus of the vegetative nervous centres, such as otosclerosis, gastric and duodenal ulcer, bronchial asthma, and other cases of diminished sympathetic or increased parasympathetic tonus.

Interesting results have been recently obtained by introducing vitamin. B_1 into the cerebral ventricules in cases of alimentary distr phy, exhaustion of the wounded, etc. Attention should also be given to the results obtained by means of direct application to the nervous centres of the metabolites of various organs (thyroid gland, brain tissue, gastric mucosa, pituitary gland etc.); the effect of this application is opposite to that obtained by introducing these metabolites into the general circulation.

1946 · ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР · XXXII · № 5
1946 · THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY OF USSR · XXXII · № 5

О ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ УГОЛЬНОЙ АНГИДРАЗЫ В КРОВИ И ТКАНЯХ [1]

Е. М. Крепс

Физиологический институт им. акад. И. П. Павлова Академии Наук СССР и Институт эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. акад. И. П. Павлова Академии Медицинских Наук

Поступило 22 III 1946

Успехи науки в изучении химической природы ферментов и сущности явлений ферментативного катализа стремительны и общеизвестны. Но наши представления о ферментах будут неполны без уяснения работы ферментов в условиях живого организма, без изучения физиологии ферментов. В этом вопросе совершенно особое положение занимают исследования И. П. Павлова. Павлов не ставил перед собой задачи исследования химического состава или структуры ферментов, не занимался детальным анализом кинетики или механизма ферментативного действия. Но Павлов сделал ценнейший вклад в учение о ферментах, показав на примере ферментов пищеварительного тракта, как работают эти двигатели всех жизненных процессов в условиях живого организма. Ярко и убедительно продемонстрировал он необычайную тонкость биологического соответствия между потребностями организма в данный момент и количеством и свойствами выделяющихся пищеварительных ферментов. Он изучил явления активирования пищеварительных ферментов и изменения их свойств под влиянием различных физиологических условий. Он создал физиологию пищеварительных ферментов.

В последующие годы, в нынешнем столетии, изучение ферментов и других биологически активных веществ все более углублялось в сторону химического и физико-химического анализа, отдаляясь от изучения связей между целым организмом и его ферментными системами. В этом отношении более повезло дыхательному белку крови — гемоглобину, представителю группы химических тел, которые трудно отделить резкой гранью от ферментов и которые многие современные биохимики (например Green) объединяют в одну категорию с ферментами. Изучение гемоглобина тоже пошло, с одной стороны, по линии исследования его химической структуры (H. Fischer), его кристаллографических свойств (Reichert, Brown), спектральных свойств (Hüfner) и т. п. Но только обширные и блестящие работы Barcroft и его школы по физиологии гемоглобина, по его дыхательной функции, показали тончайшее соответствие между свойствами гемоглобина как переносчика кислорода и потребностями организма, в зависимости от физиологического состояния, от особенностей окружающей среды и т. п. и создали этому веществу славу «одного из двух наиболее замечательных химиче-

[1] Доложено на XI Совещании по физиологическим проблемам, посвященном 10-летию со дня кончины И. П. Павлова, 26 февраля 1946 г.

ских тел, созданных природой», имея в виду гемоглобин и хлорофилл (Barcroft).

Работы Павлова и его школы по физиологии пищеварительных ферментов, исследования Barcroft по физиологии гемоглобина, работы Dale по физиологии ацетилхолина — все это блестящие примеры физиологического изучения химических тел, выполняющих в организме животного физиологическую функцию огромного значения.

Наши работы касаются физиологии другого замечательного вещества — угольной ангидразы, постоянного спутника и гемоглобина в форменных элементах крови, и пищеварительных ферментов в клетках желез пищеварительного тракта, и медиаторов нервного возбуждения в клетках центральной нервной системы.

Угольная ангидраза в слизистой оболочке желудка. Davenport (1939) первый обнаружил угольную ангидразу в слизистой оболочке желудка различных млекопитающих и показал, что она содержится, главным образом, в обкладочных клетках, в которых, как есть основания думать, вырабатывается соляная кислота. Содержание угольной ангидразы в клетках слизистой оболочки желудка может быть очень высоким, у некоторых животных (кошка, крыса) даже выше, чем в эритроцитах крови. На основании распределения угольной ангидразы в слизистой оболочке желудка и своих, правда далеко не безупречных, экспериментов с отравлением тиоцианатом, Davenport пришел к заключению, что угольная ангидраза играет важную роль в секреции соляной кислоты в желудке. Нужно сказать, что механизм образования HCl в слизистой оболочке желудка до сих пор еще не ясен и является одной из нерешенных биохимических проблем. Роль угольной ангидразы в секреции соляной кислоты можно представить себе следующим образом. В обкладочных клетках идут весьма энергичные процессы окисления. Освобождающаяся в результате этих окислительных процессов двуокись углерода (CO_2) могла бы легко теряться путем диффузии в кровь и в полость желудка. Но, благодаря наличию в слизистой оболочке желудка угольной ангидразы в высокой концентрации, освобождающаяся тут CO_2 быстро гидратируется и превращается в трудно диффундирующие молекулы угольной кислоты (H_2CO_3). Угольная кислота вступает в реакцию с хлоридами крови, в результате чего образуется HCl. Незначительная сила H_2CO_3, как кислоты, компенсируется ее количеством.

Окислительные процессы в слизистой оболочке желудка действительно протекают весьма энергично. Работами лаборатории проф. Васюточкина (Дробинцева, 1945) показано, что слизистая оболочка желудка весьма активна в отношении некоторых окислительно-восстановительных систем. Особенно хорошо выражена дегидрирующая способность слизистой оболочки и ее окислительная способность по индофеноловой реакции (активность цитохромоксидазы), причем наибольшей активностью отличается дно желудка. В связи с секрецией желудочного сока активность цитохромоксидазы увеличивается, а дегидрирующая способность резко падает. Все эти данные говорят в пользу представлений Davenport о роли окислительных процессов в секреции соляной кислоты и о роли угольной ангидразы как связующего звена между метаболическим процессом и собственно выработкой HCl.

Представляло интерес изучить содержание угольной ангидразы в слизистой оболочке желудка в таких ее состояниях, которые отличаются повышенной и пониженной способностью к образованию соляной кислоты. А. Н. Новиков провел в нашей лаборатории исследование по содержанию угольной ангидразы в слизистой оболочке желудка человека при язве и раке желудка (Новиков, 1946). Он пользовался богатым

материалом хирургической клиники проф. И. В. Домрачева (в Казани), получаемым при операциях резекции желудка. Были исследованы слизистые оболочки 30 желудков, которые дали весьма определенную картину. Во-первых, подтвердилось, что и у человека фундальная часть особенно богата угольной ангидразой, значительно превосходя пилорическую часть и кардию. Во-вторых, выступила отчетливая разница между желудками, пораженными раком и язвою, в отношении богатства угольной ангидразой.

Мы исходили из мысли, что высокое содержание угольной ангидразы есть показатель интенсивного метаболизма, показатель потребности гидратировать большие количества CO_2, обеспечивая образование значительных количеств соляной кислоты. Мы ожидали, что при язве желудка, идущей обычно с повышенной кислотностью, слизистая оболочка желудка будет содержать больше угольной ангидразы, а при раке, для которого характерна пониженная кислотность или часто даже полная anaciditas, слизистая оболочка будет беднее угольной ангидразой. На деле оказалось как-раз наоборот. Желудки, пораженные раком, оказались значительно богаче карбоангидразой, чем пораженные язвою. Если содержание угольной ангидразы в фундальной части желудка при язве выражалось величинами 2—3—4 единицы на 1 мг слизистой оболочки, только в редких случаях достигая 5—6 единиц, то при раковом поражении нижняя граница содержания угольной ангидразы лежала при 4.5—5 единицах, часто достигая 9—10 единиц и более. Те же отношения наблюдались и в области самой язвы. При обычном ulcus ventriculi слизистая оболочка в районе язвы содержала 0.5—1, реже 2 единицы угольной ангидразы на 1 мг. При раковой язве эти цифры достигали 8—10 единиц. Интересно, что высокое содержание угольной ангидразы наблюдалось и в тех случаях, где карциноматозный процесс был еще в ранней стадии, где клиническая картина рака была еще совсем не выражена, кислотность желудочного сока не была или почти не была снижена и только патолого-анатомическое исследование обнаруживало наличие ракового перерождения.[1]

Таким образом, в пораженных раком желудках, несмотря на наличие значительного количества угольной ангидразы, соляная кислота образуется недостаточно, продукция ее угнетена. Можно представить себе дело таким образом, что в карциноматозных желудках окислительные процессы подавлены, угнетены, образование CO_2 идет на сниженном уровне и угольная ангидраза остается неизрасходованной, нерастраченной. Отсюда и низкая кислотность желудочного сока и высокое содержание угольной ангидразы. В язвенных желудках, наоборот, окислительные процессы идут нормально или даже усиленно и активная гидратация CO_2 приводит к значительному образованию соляной кислоты и пониженному содержанию угольной ангидразы. Другими словами: содержание угольной ангидразы является не показателем уровня метаболизма, а следствием интенсивности идущих метаболических процессов. Конечно, данное выше предположительное объяснение не исключает возможности и непосредственного влияния ракового и язвенного процессов на образование угольной ангидразы.

Угольная ангидраза в мозгу. Содержание этого фермента в мозгу не очень велико — в несколько раз ниже, чем в крови, но отличается значительным постоянством и совершенно определенным распределением по отделам головного мозга. Это заставляет думать, что

[1] Создалось впечатление, пока еще достаточно не проверенное, что особенно высокое содержание угольной ангидразы наблюдалось в случаях рака желудка, довольно редких, идущих без снижения кислотности желудочного сока.

угольная ангидраза образуется в самих мозговых клетках, а не поступает в них из крови. В чем состоит роль угольной ангидразы в нервной системе, еще не ясно. Прежде всего, мы не знаем еще, в какой части нейрона локализуется угольная ангидраза — в телах клеток, в отростках или в синапсах, а может быть и в элементах нейроглии. Белое вещество мозга по содержанию угольной ангидразы отличается от серого не резко. В некоторых отделах мозга и у некоторых животных (например у кролика, по анализам Пигаревой) серое вещество богаче этим ферментом, чем белое. Но существуют обратные отношения. По данным Ashby (1944), в больших полушариях человека кора мозга беднее угольной ангидразой, чем белое вещество непосредственно под корой.

Естественно предполагать, что угольная ангидраза в центральной нервной системе имеет отношение к обмену веществ мозга, в частности к дыхательному обмену, и связана или с поддержанием самой жизнедеятельности мозга или, быть может, также и с проведением нервных импульсов. Газообмен мозга протекает с высоким дыхательным коэффициентом, близким единице, следовательно с выделением значительных количеств CO_2. С другой стороны, клетки центральной нервной системы весьма чувствительны к повышению напряжения CO_2, к нарушению нормального кислотно-щелочного равновесия. А угольную ангидразу мы рассматриваем как один из механизмов регуляции кислотно-щелочного равновесия. Все это отводит угольной ангидразе важную роль в обмене веществ мозга.

Вержбинская (1946) показала, что активность угольной ангидразы в мозгу разных животных неодинакова. Крайне высокой активностью отличаются мелкие грызуны (крысы, мыши) и кошки. Значительно меньше активность угольной ангидразы в мозгу морских свинок, кроликов, собак, птиц. Те же соотношения были нам уже знакомы по угольной ангидразе крови. Имеется далеко идущий параллелизм между активностью угольной ангидразы крови и угольной ангидразы тканей.

Далее выяснилось (Ashby и Chan, 1943; Вержбинская, 1946), что для каждого вида животных характерна своя топография угольной ангидразы по отделам мозга. У мелких грызунов (мышей, крыс) максимальные цифры содержания угольной ангидразы дает стволовая часть мозга — промежуточный, средний, продолговатый мозг. У животных с более развитой центральной нервной системой и более сложной высшей нервной деятельностью, как хищники (собака, кошка), а также кролик, на первое место по содержанию угольной ангидразы выдвигается передний мозг — большие полушария и часто мозжечок (собака, кролик). У голубя резко выделяется по богатству угольной ангидразой мозжечок.

Ashby (1944) сопоставила имеющиеся в литературе данные о потреблении кислорода (Dixon и Meyerhoff) с распределением угольной ангидразы в разных отделах мозга. Данные эти еще очень малочисленны, но они говорят о параллелизме между потреблением кислорода и содержанием угольной ангидразы.

Если содержание угольной ангидразы в том или ином отделе мозга связано с интенсивностью обмена веществ и является показателем уровня его функционирования, то представляло большой интерес проследить за изменениями в распределении угольной ангидразы в мозгу развивающихся животных на разных стадиях эмбрионального и постнатального развития. Эту работу проводит З. Д. Пигарева в Институте эволюционной физиологии в Колтушах.

У взрослых кроликов наиболее богаты угольной ангидразой большие полушария и мозжечок и значительно уступают им промежуточный, средний и продолговатый мозг. Это преобладание больших полушарий и мозжечка не зависит от того, какова пропорция между белым и серым

веществом во взятых порциях мозга, т. е. берется ли для анализа тонкий поверхностный слой серой коры больших полушарий или толща больших полушарий с большой примесью белого вещества.

Раздельное изучение угольной ангидразы по отделам мозга сделано пока у эмбрионов кролика с 17-го—18-го дня эмбрионального развития. В это время мозг уже содержит вполне определимые количества этого фермента, но в 4—6—8 раз меньшие, чем мозг матери. Наиболее характерно то, что в течение всей эмбриональной жизни и не менее трех недель после рождения еще нет никакого преобладания в угольной ангидразе больших полушарий или мозжечка над стволовыми отделами головного мозга. Только постепенно, уже у прозревших крольчат, начинает выступать нарастание угольной ангидразы в больших полушариях и мозжечке. Пока эти «высшие» отделы головного мозга, ведающие филогенетически более молодыми функциями, еще недоразвиты и почти не функционируют, угольная ангидраза в них держится на уровне, общем для всего головного мозга. В дальнейшем онтогенетическом развитии, так же как и в филогенезе, эти самые молодые высшие отделы мозга становятся преобладающими и в отношении содержания угольной ангидразы.

Главное внимание в работе Вержбинской было уделено не статической картине угольной ангидразы в головном мозгу, а тем изменениям в активности этого фермента, которые наступают при нарушении нормальных физиологических условий — при асфиксии и при анемии мозга, при помещении животного (крысы) в замкнутое пространство или перевязке сонных артерий. Все эти воздействия приводят к заметному увеличению активности угольной ангидразы в мозгу. У крыс это увеличение особенно проявляется в случае среднего и промежуточного мозга. Опыты, поставленные с целью разобраться в механизме этих изменений в угольной ангидразе, показали, что эта реакция мозга на асфиксию или анемию является ответной реакцией целого организма, которая осуществляется, очевидно, при участии симпатической нервной системы. Экстирпация верхних шейных узлов, т. е. десимпатизация головы у крыс, крайне ослабляет эту реакцию мозга на асфиксию, особенно при коротком сроке асфиксии.

Опыты с длительной асфиксией (в течение двух часов), в отличие от опытов с кратковременной асфиксией, почти не дали разницы между животными с сохраненными и животными с удаленными верхними шейными узлами. И те и другие крысы давали отчетливое повышение активности угольной ангидразы в мозгу. Эти факты заставили Вержбинскую искать наличия второго, гуморального фактора, регулирующего активность угольной ангидразы. Работы школы Л. А. Орбели (Зимкина, Сапрохин и др.) позволили предположить участие мозжечка в этих колебаниях активности карбоангидразы. Исследования в этой области только начаты. Н. Н. Лившиц (в лаборатории Г. М. Франка) разработала метод локального облучения мозжечка полем УВЧ малой мощности. Ориентировочные опыты, поставленные Вержбинской совместно с Лившиц, показали, что при воздействии на головной мозг, преимущественно на область мозжечка, полем УВЧ очень резко изменяется реакция мозга на асфиксию, выражающаяся в сдвигах в активности угольной ангидразы. Влияние облучения может быть двусторонним: реакция на асфиксию может быть резко усиленной или, наоборот, значительно ослабленной.

Приведенный материал показывает, что, наряду со статическим распределением угольной ангидразы в мозгу, зависящим от вида животного, от стадии индивидуального развития, и связанным с накоплением в определенных клеточных элементах мозгового вещества определенных количеств этого фермента, мы встречаемся с быстрыми, экстренными

сдвигами, вызванными внезапным нарушением обычных условий существования нервной ткани — асфиксией, анемией, облучением УВЧ и т. п. Сдвиги в активности угольной ангидразы могут быть как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. Эти сдвиги трудно понять как изменения количества фермента, заключенного в мозговом веществе. Легче расценивать их как изменения активности угольной ангидразы. Имеется уже немало фактов, указывающих на то, что ферментная активность угольной ангидразы весьма подвержена усилению или ослаблению, в зависимости от присутствия тех или иных активаторов или ингибиторов. Leiner (1940), много занимавшийся вопросом об активаторах угольной ангидразы, а затем и другие исследователи обнаружили активирующее действие целого ряда химических тел — белков, полипептидов, различных аминов и амидов. Особенно интересным с физиологической точки зрения является то, что некоторые из активаторов активируют преимущественно реакцию гидратации, другие — реакцию дегидратации. Изученные Leiner активаторы отчетливо проявляют свое действие на очищенных препаратах фермента. На угольную ангидразу в цельной (гемолизированной) крови действие их проявляется значительно слабее.

Угольная ангидраза в крови. Полученный нашей лабораторией за последние годы большой фактический материал позволяет утверждать, что наблюдаемые при различных экспериментальных воздействиях изменения в угольной ангидразе крови представляют собой не столько изменения количества фермента, сколько изменения его активности. Такие сдвиги в активности угольной ангидразы крови наблюдались при действии на людей и животных разреженной атмосферы, повышенного напряжения CO_2, при переходе из атмосферы сжатого кислорода в обычную атмосферу, при воздействии на организм симпатомиметических веществ и при некоторых других экспериментальных воздействиях (Крепс, 1945a, и 1945b; Ченыкаева и Чирковская, 1946; Крепс, Гавурина, Смирнов, 1946). Во всех этих случаях параллельное изучение числа эритроцитов в единице объема крови или общего объема эритроцитов по гематокриту позволяло утверждать, что изменения в угольной ангидразе не могут быть сведены к изменению числа красных кровяных телец в 1 мм^3, что мы имеем дело с изменением ангидразной ценности каждого эритроцита, хотя часто изменение числа эритроцитов идет параллельно изменению угольной ангидразы.

Наблюдения за числом и общим объемом эритроцитов были, конечно, крайне важны, так как хорошо известно из многочисленных исследований и, в частности, из работ лаборатории Barcroft, что возбуждение симпатической нервной системы или пребывание в условиях пониженного атмосферного давления или накопление CO_2 в крови ведет к сокращению селезенки, которая может заключать в себе очень большое количество крови (до 16%), весьма богатой эритроцитами. Для того, чтобы устранить это осложняющее опыт влияние селезенки и стабилизировать число эритроцитов, мы удаляли оперативным путем селезенку у некоторых изученных нами животных (собак, кроликов) и, после того как животное оправлялось от операции, снова ставили на нем опыты по прежнему плану. У животных, лишенных селезенки, число эритроцитов в крови обычно оставалось практически неизменным, чего, однако, отнюдь нельзя сказать о содержании угольной ангидразы, которая продолжала реагировать на разного рода экспериментальные воздействия увеличением или уменьшением.

Окончательная ясность была внесена определением цинка в эритроцитах. Мы знаем, что молекула угольной ангидразы содержит один атом цинка и что в эритроцитах иного цинка, кроме принадлежащего угольной ангидразе, нет (Keilin и Mann, 1940). Поэтому определение цинка

в эритроцитах может служить мерой количества угольной ангидразы. Определение цинка в золе эритроцитов весьма чувствительным дитизоновым методом, позволяющим улавливать десятые доли гаммы, проводилось А. А. Смирновым (Крепс, Гавурина, Смирнов, 1946). Опыты с параллельным определением цинка в эритроцитах и ферментной активности показали, что при наблюдаемых быстрых сдвигах в угольной ангидразе изменяется не количество цинка, а именно активность фермента.

Подтверждением такого понимания явления служит еще и то важное обстоятельство, что нет параллелизма между изменением активности угольной ангидразы по реакции гидратации и по реакции дегидратации. Активность угольной ангидразы, измеренная по реакции гидратации, может изменяться, тогда как по реакции дегидратации — оставаться без изменений или изменяться в иной степени.

Эта независимость в поведении обеих фаз обратимой реакции $CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3$, явление не совсем обычное с общепринятой в энзимологии точки зрения, находит свое интересное выражение в сравнительно физиологическом материале. По содержанию и активности угольной ангидразы в крови и тканях разные виды животных очень отличаются между собой. Есть формы, у которых наряду с высоким содержанием угольной ангидразы в крови и в тканях, обе фазы реакции (и гидратация, и дегидратация) выражены одинаково активно (крысы, мыши, кошки). Есть другие формы, например птицы, у которых концентрация этого фермента в крови ниже и обе фазы реакции выражены крайне неравномерно (голубь, кура, гусь). У этих птиц угольная ангидраза весьма активна по реакции дегидратации и весьма неактивна по реакции гидратации, по крайней мере в обычных условиях. При определенных экспериментальных воздействиях активность реакции гидратации может быть заметно повышена (Пигарева, 1946).

Меньшикова (1946), занимаясь анализом этих явлений, выяснила некоторые интересные отношения. Угольная ангидраза, как и другие ферменты, термолабильна. Если кровь (или препарат фермента) подвергнуть нагреванию до 60—70° С в течение 30 минут, то вся ферментная активность полностью исчезает, фермент необратимо инактивируется. Если к малоактивной в отношении реакции гидратации крови птицы (голубя, гуся) прибавить некоторое количество крови крысы, совершенно инактивированной нагреванием, то кровь птицы приобретает высокую активность по реакции гидратации, не уступающую почти крови крысы. Мы истолковали сперва эти факты как указание на то, что кровь птиц слабо активирована, бедна активаторами. Наоборот, кровь крыс содержит много активаторов или крайне активный активатор. Этот активатор термостабилен. Будучи прибавлен к крови птицы, он повышает ее активность. Однако, далее оказалось, что можно значительно усилить (на 100% и больше) ферментную активность любой крови, взятой в малой концентрации, если прибавить к ней несколько объемов той же самой крови, инактивированной нагреванием. Этот же эффект можно получить и на спирто-хлороформенном препарате угольной ангидразы, освобожденном от гемоглобина и плазменных белков. Если такой препарат фермента подвергнуть кипячению, осадить белки, то прозрачный, почти безбелковый фильтрат сохраняет всю способность, при прибавлении к препарату фермента или гемолизированной крови, усиливать ферментное действие. Если этот фильтрат упарить досуха и снова растворить в воде, то способность активировать угольную ангидразу исчезает. Способностью усиливать действие угольной ангидразы не обладает осадок денатурированных белков, полученный при кипячении препарата фермента.

Встает вопрос, как понимать описанные выше факты. Понимать ли их как одно из проявлений активации угольной ангидразы каким-то активатором, сопровождающим фермент и в эритроцитах и в нашем неочищенном препарате угольной ангидразы, или понимать это активирующее действие безбелкового фильтрата как указание на содержание в нем одного из компонентов молекулы угольной ангидразы, так сказать, кофермента или агона угольной ангидразы? Keilin и Mann (1940) указывали, что молекула карбоангидразы состоит из двух половин: простетической, содержащей цинк группы и белкового носителя, но что молекула фермента ведет себя как единое целое (в опытах с катафорезом, седиментацией, ультрацентрифугированием). Не является ли термостабильный активатор, получаемый из неочищенного препарата угольной ангидразы, осколком самой молекулы фермента? Исследование этого вопроса проводится в настоящее время.

Здесь уместно поставить другой вопрос, физиологический — о физиологическом механизме описанных выше колебаний активности угольной ангидразы, колебаний, имеющих часто определенное приспособительное значение. Ряд фактов позволяет предполагать большое участие симпатической нервной системы в осуществлении этих реакций. В пользу этого можно привести следующие аргументы. Изменение активности угольной ангидразы крови и тканей легко вызывается такими воздействиями, как пониженное атмосферное давление или изменение газового состава атмосферы. Эти воздействия вызывают целый ряд определенных симпатических ответных реакций, как, например, сокращение селезенки или рефлексы на сердце. В опытах с повышенным давлением кислорода сахарная нагрузка весьма ослабляла сдвиги в активности угольной ангидразы, наблюдавшиеся при возвращении к дыханию обычным атмосферным воздухом (Крепс, Гавурина, Смирнов). Жиронкин (1946) показал, что дача сахара может ослаблять токсическое действие кислорода и что это предохраняющее действие сахара может быть заменено введением адреналина. Затем, следует указать на прямые опыты Ченыкаевой и Чирковской (1946) по влиянию симпатомиметических веществ на активность угольной ангидразы крови и опыты Вержбинской (1946), показавшей влияние десимпатизации головы животного на изменение активности угольной ангидразы головного мозга при асфиксии и анемии. Далее, мы знаем по исследованиям школы Л. А. Орбели, что воздействием на мозжечек могут быть вызваны все симпатические реакции. Воздействие на область мозжечка полем УВЧ оказывало влияние на изменение активности угольной ангидразы мозга крысы при асфиксии (опыты Вержбинской и Лившиц) и на активность угольной ангидразы крови человека (опыты Лившиц и Ченыкаевой). Повреждение мозжечка у собак усиливало реакцию со стороны угольной ангидразы крови на пониженное атмосферное давление. Все эти факты делают крайне вероятной важную роль симпатической нервной системы в осуществлении описанных сдвигов в активности угольной ангидразы, роль симпатической системы в управлении активностью этого фермента. Мы рассматриваем это влияние симпатической нервной системы на активность угольной ангидразы в крови и в тканях как еще один пример адаптационно-трофической регуляции.

Что же касается самого механизма влияния симпатической нервной системы на активность угольной ангидразы, то здесь мы пока еще не имеем фактов и можем только строить догадки.

Естественнее всего предположить, что возбуждение вегетативной нервной системы ведет к освобождению каких-то химических веществ, оказывающих активирующее или инактивирующее действие на угольную ангидразу.

Целью наших ближайших исследований является изучить, насколько универсальным выступает это влияние симпатической нервной системы на ферментные системы организма.

ВЫВОДЫ

1. Угольная ангидраза в слизистой оболочке желудка, повидимому, играет роль в секреции соляной кислоты. Содержание этого фермента весьма отлично при раке и при язве желудка. При раке желудка содержание угольной ангидразы в слизистой оболочке значительно выше, чем при язве. Высокое содержание угольной ангидразы наблюдается даже на ранних стадиях рака желудка, а также в случаях рака, идущих без понижения кислотности желудочного сока.

2. Для каждого вида животных характерна своя топография угольной ангидразы в головном мозгу. Эта топография угольной ангидразы по отделам мозга хорошо коррелируется со степенью физиологической дифференциации различных отделов, с уровнем их физиологического развития.

3. Распределение угольной ангидразы, характерное для взрослого животного, устанавливается не сразу. Эмбриональный мозг дает более однообразную, примитивную картину распределения этого фермента, которая только впоследствии подвергается дифференциации.

4. Активность угольной ангидразы в мозгу не есть величина постоянная. Активность эта может изменяться под влиянием различных физиологических воздействий, как анемия, асфиксия и др.

5. Угольная ангидраза в крови также подвергается различного рода изменениям в зависимости от физиологического состояния, от различных воздействий на организм — аноксия, асфиксия, дыхание чистым кислородом, эмоциональное возбуждение, воздействие симпатомиметических веществ. Эти изменения угольной ангидразы крови также следует рассматривать как изменения активности фермента.

6. Изучение явлений активации угольной ангидразы в цельной крови и на препаратах фермента приводит к представлению об угольной ангидразе как о ферментной системе, состоящей из двух компонентов — термолабильного высокомолекулярного и термостабильного низкомолекулярного. Термостабильный компонент является активатором, а может быть играет роль кофермента.

7. В механизме изменений активности угольной ангидразы в центральной нервной системе и в крови существенная роль должна принадлежать симпатической нервной системе. Об этом свидетельствуют опыты с десимпатизацией головы животного, с воздействием симпатомиметических веществ, с воздействием поля УВЧ на область мозжечка, опыты с эмоциональным возбуждением и др. Высказывается взгляд об управлении активностью ферментов, осуществляемом через посредство симпатической нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

Вержбинская Н. А., Изв. АН СССР, сер. биол., № 1, 135, 1946.
Дробинцева. Дисс., Л., 1945.
Жиронкин А. Г., Военно-мед. сборн. АН СССР (в печати).
Крепс Е. М., Изв. АН СССР, сер. биол., № 2, 197, 1945a; Тр. Физиол. инст. им. Павлова, *1*, 70, 1945b.
Меньшикова А. В. (неопубликованные данные).

Пигарева З. Д., Тр. Физиол. инст. им. Павлова, *2*, 1946 (в печати).
Новиков А. Н. Дисс., Казань, 1946.
Ченыкаева Е. Ю. и Е. В. Чирковская, Физиол. журн. СССР (в печати).
Ashby W. and D. V. Chan, J. Biol. Chem., *151*, 515, 1943.
Ashby W., J. Biol. Chem., *155*, 671, 1944.
Davenport, J. Physiol., *97*, 32, 1939.
Keilin D. and T. Mann, Nature, *144*, 442, 1940; Bioch. J., *34*, 1163, 1940.
Leiner, Klin. Wchschr., 1151, 1940.

ON THE PHYSIOLOGICAL REGULATION OF THE ACTIVITY OF CARBOANHYDRASE IN BLOOD AND TISSUES

E. M. Kreps

The Pavlov Physiological Institute of the Academy of Sciences of the USSR Leningrad, and the Pavlov Institute of Evolutionary Physiology and Pathology of Higher Nervous Activity of the Academy of Medical Sciences of the USSR, Koltushi

Summary

It is probable that the carboanhydrase of the gastric mucosa participates in the secretion of hydrochloric acid. The content of this enzyme differs considerably in cancer and ulcer ventriculi. In cancer ventriculi the content of carboanhydrase is considerably higher than in ulcer ventriculi being high even at early stages, as well as in those cases of cancer which are not accompanied with decreased acidity of gastric juice.

2. The topography of carboanhydrase in the cerebrum is specific for every animal species. This topography is well correlated with the degree of physiological differentiation of the various cerebral regions and with the level of their physiological development.

3. The distribution of carboanhydrase typical of adult animals is not reached at once: in the brain of the embryo the distribution of this enzyme is more uniform undergoing differentiation only later.

4. The activity of carbon anhydrase in the brain is not constant. It can change under the influence of various physiological factors such as anaemia, asphixia, etc.

5. The carboanhydrase of the blood is also subject to changes depending on the physiological state of the organism. It is affected by anoxia, asphyxia, breathing pure oxygen, emotional excitation, action of sympathomimetic drugs. These changes of the carboanhydrase in the blood should also be regarded as being due to changes of the activity of the enzyme.

6. Our study of the phenomena of activation of carboanhydrase performed with blood and with preparations of the enzyme, leads to regard carboanhydrase as a system consisting of two components, one high-molecular and thermolabile and the other one — low-molecular and thermostable. The thermostable component is an activator or, possibly, a co-enzyme.

7. In the mechanism of the changes of activity of the carboanhydrase in the brain, an essential role must belong to the sympathetic nervous system. This is demonstrated by means of experiments with the desympathization of the head, introduction of the sympathomimetic drugs, action of ultra-high frequency waves, emotional excitation etc. It is suggested that the activity of enzymes is regulated via the sympathetic system.

1946 · ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР · XXXII · № 5
1946 · THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY OF USSR · XXXII · № 5

О ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СТРУКТУРЕ РЕФЛЕКСА

СООБЩЕНИЕ III. ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ РЕФЛЕКСА ПРИ ДЕЙСТВИИ ЯДОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Н. В. Зимкин

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

Поступило 28 XI 1945

Продолжая наше исследование по вопросу о значении симпатической иннервации для формирования и стабилизации функциональных структур рефлексов (Зимкин, 1936a, 1946b), мы дополнили его опытами с введением симпатомиметических и симпатолитических ядов, а также некоторых ядов парасимпатической нервной системы.

МЕТОДИКА

Исследование производилось на кроликах и лягушках (*Rana ridibunda*). На кроликах исследовалось развертывание отряхивательного рефлекса при раздражении рецептивной зоны на коже уха кролика постепенно усиливающимся электрическим током (разряды конденсатора большой емкости, используемого при хронаксиметрии для определения реобазы). При этом отмечались величины порогов исследованных нами компонентов отряхивательного рефлекса. Обычно у кроликов при таком способе исследования вначале возникает движение уха, затем, по мере увеличения напряжения тока рефлекс начинает обогащаться новыми компонентами — сокращением круговой мышцы глаза (мигание), далее сокращением мышц шеи и, наконец, при еще большем напряжении тока возникает общее движение — кролик вырывается из станка. В некоторых опытах величины порогов для мигания становятся равными, а иногда даже несколько меньшими, чем пороги для движения уха, но величины порогов для сокращения кожных мышц шеи всегда оказываются выше порогов для движения ушной раковины и мигания.

Это нормальная последовательность развертывания (обогащения новыми компонентами) рефлекса отряхивания имела место во всех опытах, графически изображенных на всех рисунках этой статьи, до момента инъекции вегетативных ядов.[1]

На лягушках исследовалась целая серия фазических и тонических рефлексов.

По методу Türck определялось время рефлекса при погружении лапок лягушки в 0.25 или 0.5 %-й раствор серной кислоты.

При исследовании рефлекса сбрасывания бумажки (смоченной 2%-м раствором серной кислоты) со спинки отмечалась степень нарушения координированности движения. Нормальным движением считалось такое, когда лягушка лапкой касалась раздражителя. При расстройствах координации дисметрией первой степени (Д 1) считались реакции, когда лапка лягушки не касалась раздражителя и проходила мимо него на расстоянии не более 2 см. При дисметрии второй степени (Д2) лапка поднималась выше коленного сустава, но проходила мимо раздражителя не ближе 2 см. При дисметрии третьей степени (Д3) лапка направлялась к раздражителю, но не поднималась выше коленного сустава. Наконец, случаи, когда при действии кислоты на кожу спинки следовала реакция, не направленная к удалению раздражителя (например, движение, ограниченное суставами кисти — растопыривание пальцев) обозначались дисметрией четвертой степени (Д4).

[1] Более подробно методика описана в I сообщении (Зимкин, 1946a).

Нормальная лягушка на укол обычно реагирует прыжком и лишь в редких случаях производит движения лапками, задними — при уколах спинки, передними — при уколах головы. При воздействиях на лягушку, в частности, некоторыми ядами вегетативной нервной системы, изменяющими функциональные структуры рефлексов, вместо прыжка, начинают преобладать локальные реакции: изгибание спины, опускание головы, движения лапок. В наших опытах при исследовании характера рефлекторной реакции при уколах в области головы, спинки и конечностей регистрировался именно этот преобладающий характер реакций.

Аналогичные изменения наблюдаются и при укладывании лягушки на спинку. В норме укладывание лягушки на спинку приводит к переворачиванию (+) .При изменениях же функциональной структуры рефлексов лягушка или совершенно не реагирует на такое раздражение (— —), или же отвечает движениями одной или нескольких лапок, не сопровождающимися переворачиванием (—).

О степени выраженности экстензорных тонических рефлексов на передних конечностях судили по положению («высоте») головы, т. е. по расстоянию от горизонтальной плоскости до переднего выступа нижней челюсти, измеряемому линейкой. При падении тонуса это расстояние уменьшалось.

На задних конечностях у лягушек в норме преобладает флексорный тонус и после отведения конечность сразу же принимает исходное положение, не застывая в приданном положении (—). Если флексорный тонус ослабевает, то после осторожного отведения стопы в голенностопном суставе, последняя застывает в состоянии отведения (+). При еще большей степени ослабления тонуса флексоров застывание отмечается и при отведении в коленном суставе (+ +). Наконец, при полном исчезновении флексорного тонуса лапка может принять экстензорное положение без последующей флексии (+++).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Яды, стимулирующие симпатические эффекты

Адреналин, воздействуя на организм, вызывает ряд эффектов, аналогичных тем, которые получаются при действии симпатического нерва. Эти эффекты получаются при дозах, исчисляемых десятитысячными и тысячными долями мг на кг веса, десятые доли мг могут привести к смерти от отека легких. У кролика действие на кровяное давление начинается при введении в вену 0.0003 мг на кг веса и достигает максимума при дозе 0.047 мг. Торможение перистальтики кишечника получается от 0.01 мг, расслабление же бронхов возникает при значительно бо́льших дозах — около 0.1 мг на кг веса (Николаев, 1941).

В нашем случае адреналин вводился кроликам в 15 опытах, причем в некоторых из них по 2—3 раза. Адреналин инъицировался в вену уха в дозах от 0.01 до 0.06 мг, т. е. от 0.005 до 0.03 на кг веса. В отдельных опытах он вводился и подкожно. В одном опыте было введено 0.8 мг.

В полном соответствии с представлениями, что адреналин при подкожном и внутривенном введении имитирует влияние симпатического нерва, в наших опытах инъекция кроликам адреналина приводила к совершенно тем же эффектам, какие были получены при раздражении электрическим током шейного симпатического нерва. Эти эффекты заключались в сравнительно кратковременном повышении величин порогов раздражения, при которых возникали исследованные нами компоненты отряхивательного рефлекса. Лишь в одном из 15 опытов это повышение порогов после введения адреналина почти не было выражено. Но в этом опыте, в отличие от всех остальных, наблюдалось нарушение нормальных соотношений между величинами порогов для исследованных компонентов отряхивательного рефлекса.

Характер полученных изменений в развертывании отряхивательного рефлекса после введения адреналина подробно демонстрируется на рис. 1 и 2.

На рисунке 1*А* приводятся типичные данные, получаемые после инъекции адреналина в вену или под кожу. Вслед за введением адрена-

лина пороги несколько повысились. Это повышение длится сравнительно недолго — 5—10 минут при внутривенном введении и до 15—20 минут — при подкожном. Когда кролик, стараясь вырваться из станка, производит

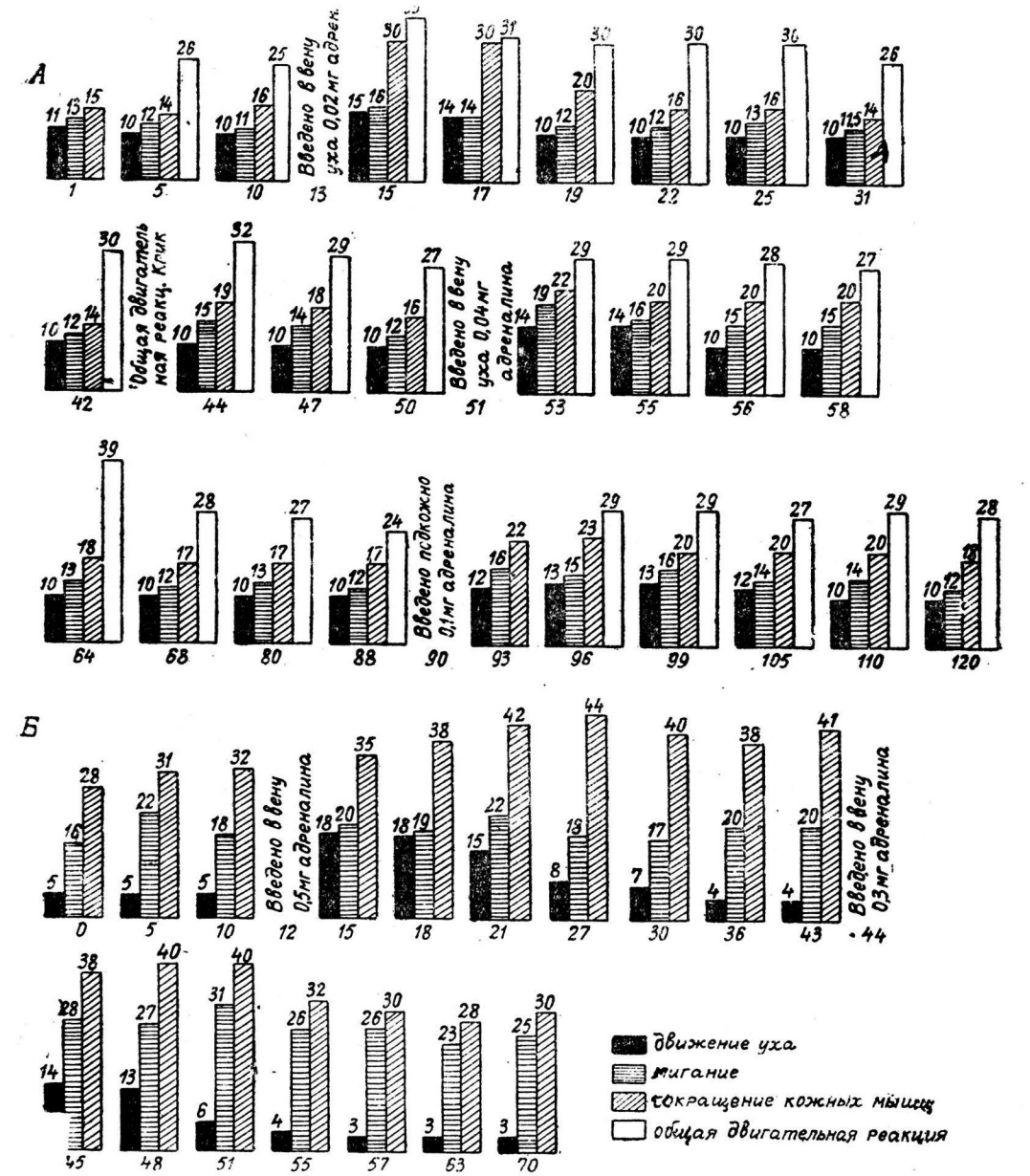

Рис. 1. Влияние адреналина на величины порогов для компонентов отряхивательного рефлекса кролика при раздражении рецептивной зоны на коже уха электрическим током постепенно увеличивающегося напряжения. Цифры над столбиками — величины порогов в вольтах, цифры под столбиками — время в минутах от начала опыта. *А* — кролик № 14. Опыт 1 I 1941; *Б* — кролик № 61. Опыт 5 XII 1942.

движения и когда, согласно Cannon (Кеннон, 1927), может выделяться собственный адреналин из надпочечников, пороги также несколько повышаются (44-я минута).

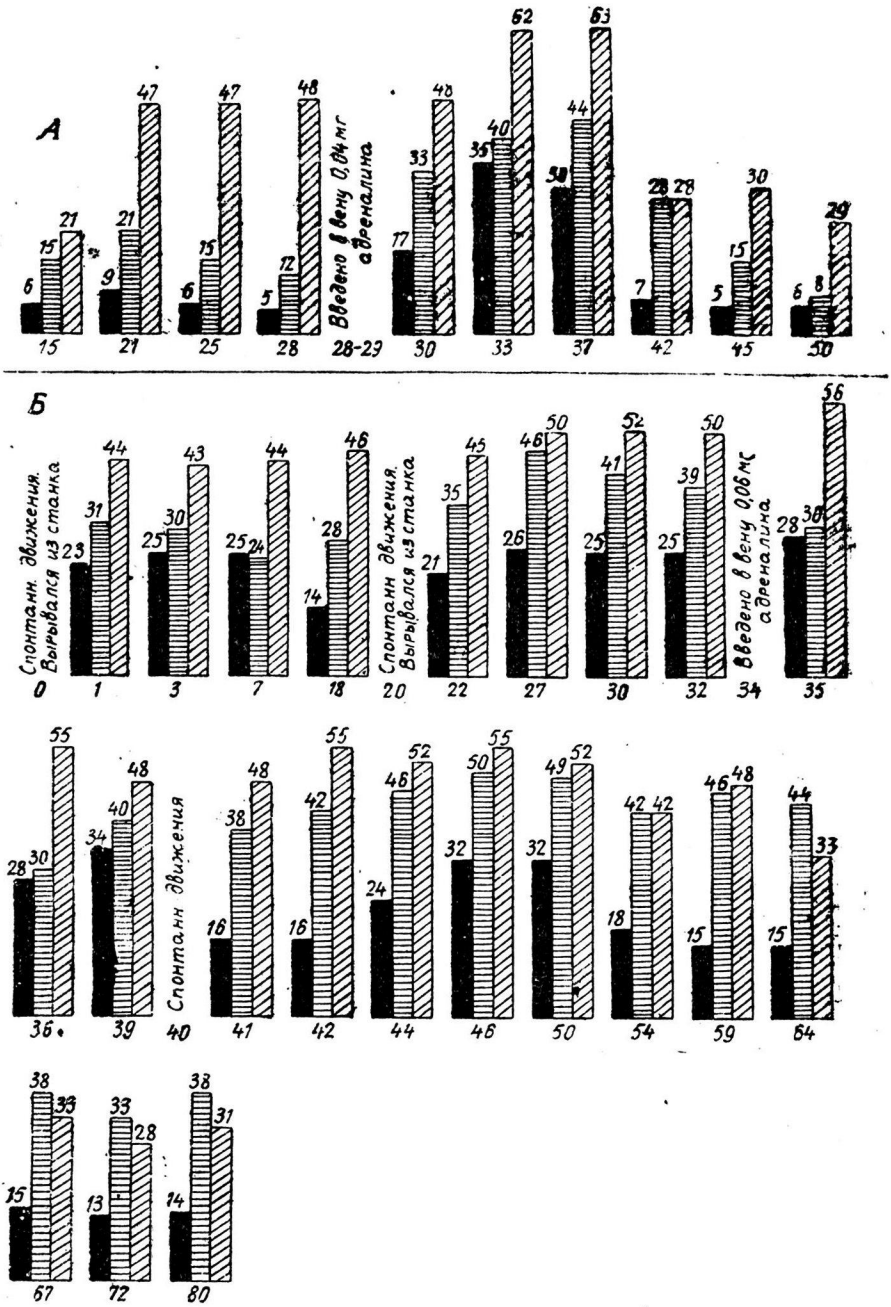

Рис. 2. Влияние адреналина на величины порогов для компонентов отряхивательного рефлекса. Цифры над столбиками — величины порогов в вольтах, цифры под столбиками — время в минутах от начала опыта. Кролик № 27. *А* — опыт 29 I 1941; *Б* — опыт 24 I 1941. Обозначения см. рис. 1.

В некоторых опытах повышение порогов под влиянием адреналина было более резким. Например, в опыте от 29 I 1941 инъекция этого вещества кролику № 27 привела к увеличению порогов для движения уха и мигания в несколько раз (рис. 2, *А*). В других опытах пороги были повышены лишь на несколько процентов. Повидимому, известное значение здесь играло исходное состояние кролика. Так, у одного и того же кролика № 27 в различных опытах получалось неодинаковое повышение порогов. В одном опыте, где кролик был спокойным (рис. 2, *А*), повышение порогов было значительным. В другом же, где отмечалось много спонтанных движений, связанных с вырыванием из станка, фон был очень неровный и на этом неровном исходном фоне введение адреналина привело лишь к незначительному повышению порогов (рис. 2, *Б*).

Интересно, что этот опыт был единственным, когда в результате введения адреналина возникло некоторое нарушение соотношений между порогами. Спустя 30 минут после введения адреналина, поведение кролика изменилось — он стал пуглив, начал вздрагивать при движениях экспериментатора. Дыхание участилось. Одновременно вначале наступило выравнивание величин порогов для мигания и сокращения кожных мышц (54-я минута опыта), а затем последние стали даже ниже первых (64, 67, 72 и 84-я минуты опыта). Величины порогов для сокращения кожных мышц хотя и несколько снизились, но все же они больше чем в 2 раза превосходили порог для движения уха. Поэтому нарушение соотношений между порогами, хотя и имелось, но оно было небольшим.

Интересно, что огромная доза адреналина — 0. 8 мг (двукратное введение: 0.5 + 0.3 мг), примененная нами в одном из опытов, и вызвавшая на следующий день смерть от отека легких, не извратила соотношений между величинами порогов. Введение этой дозы привело лишь к временному повышению порогов (рис. 1, *Б*) с некоторым дальнейшим снижением, по сравнению с исходным сроком, порога для движений уха. Спустя 13 часов кролик погиб. Результаты вскрытия: живот резко вздут, желудок и кишечник растянуты газами. Отек легких. Сердце остановилось в состоянии систолы.

Сравнивая опыты с введением адреналина извне и ранее описанные опыты, где также можно было предполагать появление «собственного» адреналина у животного, находим между ними полное соответствие. В нашем I сообщении указывалось, что раздражение сильным электрическим током, болевые раздражения в виде щипков и вдыхание нашатырного спирта также приводили к кратковременному повышению порогов, причем в первую очередь — для реакции движения уха. То же самое отмечалось при возбуждении кролика, например, при его попытках вырваться из станка, в котором голова закреплялась головодержателем. Во всех этих случаях, связанных с возбуждением, можно предполагать выделение адреналина надпочечниками и появление его в крови. Таким образом, независимо от источника, откуда появляется адреналин — извне или из собственной хромафинной ткани — эффект всегда выражался в кратковременном повышении порогов исследованных реакций с сохранением соотношений между ними, характерных для нормальных (интактных) кроликов и соответствующих результатам, полученным при раздражении шейных симпатических нервов, Бабский и Кириллова (1943), действуя малыми концентрациями адреналина на изолированный спинной мозг наблюдали небольшое повышение возбудимости, при увеличении же концентрации, так же как и в наших опытах, наблюдали понижение и даже исчезновение возбудимости.

Подкожное введение адреналина лягушкам производилось в 8 опытах: от 0.01 до 0.1 мг — в 7 опытах, 0.7 мг — в одном опыте. Влияние адре-

налина в дозах до 0.1 мг (до 2—4 мг на кг веса) было незначительно. Если в опытах на кроликах введение адреналина приводило к кратковременному увеличению порогов раздражения для исследованных компонентов отряхивательного рефлекса, то в опытах на лягушках единственными эффектами, которые можно было констатировать в исследованных нами рефлексах, было сравнительно небольшое увеличение времени реакции, определяемой по Türck и некоторое ослабление тонуса передних конечностей, вследствие чего наблюдалось небольшое уменьшение уровня высоты головы. В отношении же рефлекса сбрасывания, характера рефлекторной реакции на укол и тонуса задних конечностей, каких-либо существенных изменений отметить не удалось (табл. 1). Лишь при введении огромной дозы (0.7 мг, т. е. 20 мг на кг веса лягушки) адреналин привел к появлению дисметрии при рефлексе сбрасывания и к понижению тонуса задних конечностей, которые после осторожного отведения могли застывать на некоторое время в различных положениях. Но эта доза, как и следовало ожидать, оказалась смертельной — лягушка погибла через несколько часов после инъекции такого количества яда.

Таблица 1

Влияние инъекции адреналина на характер протекания рефлексов лягушки
Опыт 20 IV 1943

Время		Время рефлекса по Türck, в сек.	Рефлекс сбрасывания	Реакция на укол	Рефлекс переворачивания	Тонус конечностей	
час.	мин.					Высота головы в мм	«Застывание» задних конечностей
10	05	3	Нормальн.	Прыжок	+	18	—
10	10	Введено 0.04 мг (1.6 мг на кг веса) адреналина					
10	20	5	Нормальн.	Прыжок	+	19	—
10	35	6	„	„	+	13	—
10	47	6	„	„	+	13	—
11	00	6	„	„	+	12	—
11	14	10	„	„	+	10	—
11	45	9	„	„	+	14	—
12	02	7	„	„	+	16	—
12	25	2	„	„	+	16	—
12	45	3	„	„	+	20	—
13	09	3	„	„	+	22	—
14	13	2	„	„	+	23	—
15	—	2	„	„	+	20	—

Таким образом, опыты на лягушках показали, что введение адреналина (за исключением смертельных доз), как и в опытах на кроликах, не приводит к каким-либо существенным извращениям в характере протекания исследованных нами рефлексов и лишь только несколько увеличивает время рефлекса, исследуемого по Türck.

Эфедрин. Другим симпатомиметическим веществом, использованным в наших опытах, был эфедрин, который оказывает действие подобное адреналину, но более стойкое, чем последний.

Механизм действия эфедрина по Gaddum и Kwiatkowski (1938) состоит в том, что эфедрин, связывая аминоксидазу, окисляющую адреналин, предохраняет последний от разрушения. Аналогичный эффект

имеет место и в отношении симпатинов, образующихся при возбуждении симпатических нервов.

Исходя из механизма действия эфедрина, можно ожидать, что введение его в организм может вызвать различные эффекты, в зависимости от наличия или отсутствия адреналина, или симпатина.

В том случае, когда в организме освобождается мало адреналина, эффект может оказаться незначительным, при образовании же большого количества его, действие эфедрина должно быть сильнее и продолжительнее. Поэтому, рассчитывать на обязательное соответствие между количеством введенного эфедрина и величиной получаемого эффекта было бы неправильно.

При исследовании влияния эфедрина на величину порогов компонентов отряхивательного рефлекса, эфедрин вводился кроликом внутривенно и подкожно в 17 опытах, в дозах от 0.5 до 23 мг, что составляет на кг веса 0.3—15 мг. Указанные дозы значительно ниже смертельных (320—360 мг при подкожном введении), но не меньше тех, которые у интактного животного вызывают физиологический эффект. При внутривенном введении стимуляция кровообращения получается при дозах от 0.25 до 2.5 мг на кг веса, а замедление пульса при целых блуждающих нервах, в случае подкожного введения — от дозы в 10 мг (Sollmann и Hanzlik, 1937).

В наших опытах эфедрин оказывал на протекание отряхивательного рефлекса совершенно такое же влияние, как и адреналин, но в течение более длительного периода. В отдельных опытах эффект отсутствовал или был незначителен, но его легко можно было провоцировать при воздействиях, вызывающих появление в организме собственного адреналина (болевые раздражения, спонтанные движения) или же путем введения его извне. Это соответствует представлениям Gaddum и Kwiatkowski о механизме действия эфедрина. Опыты с влиянием эфедрина на развертывание отряхивательного рефлекса приводятся на рис. 3.

На рис. 3*А* приводится опыт, в котором, как и в случае введения адреналина и раздражения симпатического нерва, пороги значительно повысились. Но в отличие от обычного адреналинового эффекта, повышение порогов было значительно более длительным и держалось почти около часа. Такая длительность эффекта вытекает из представления о механизме действия эфедрина. Парализовав аминоксидазу, эфедрин на сравнительно длительный период предотвратил разрушение в организме адреналина; последний и вызвал повышение порогов. Поступление в кровь собственного адреналина кролика при болевом раздражении (62-я минута опыта) на некоторый момент вновь повысило пороги. Как и адреналин, эфедрин не нарушил правильных соотношений между порогами.

В некоторых других опытах эффект от введения эфедрина был более кратковременным, напоминая собой повышение порогов на несколько минут после введения адреналина (рис. 3*Б*). Возможно, что у кролика не происходило более или менее значительного образования адреналина или симпатина, и поэтому эффект был не длителен. Некоторое подтверждение этого предположения мы находим в опытах с инъекцией адреналина после введения эфедрина. Например, в опыте от 11 II 1941 эфедрин у кролика № 30 вызвал повышение порогов, но не очень длительное. Оно еще было налицо через 15 минут после подкожного введения, но исчезло спустя 30 минут. Повторное введение на 96-й и 101-й минутах опыта адреналина по 0.01 мг (на 36-й и 41-й минуте после инъекции эфедрина) привело к более длительному повышению порога для движений уха, которое держалось еще спустя 40 минут (141-я минута опыта) и исчезло спустя 51 минуту. Такой длительный эффект от введения адреналина наблюдался только на фоне действия эфедрина. Обращает на

себя внимание следующая деталь. Первое введение адреналина дало лишь кратковременный преходящий эффект, зависевший, возможно, от небольшой величины дозы. Второе введение адреналина, сделанное спустя 5 минут, суммировалось с первым и привело к более длительному эффекту.

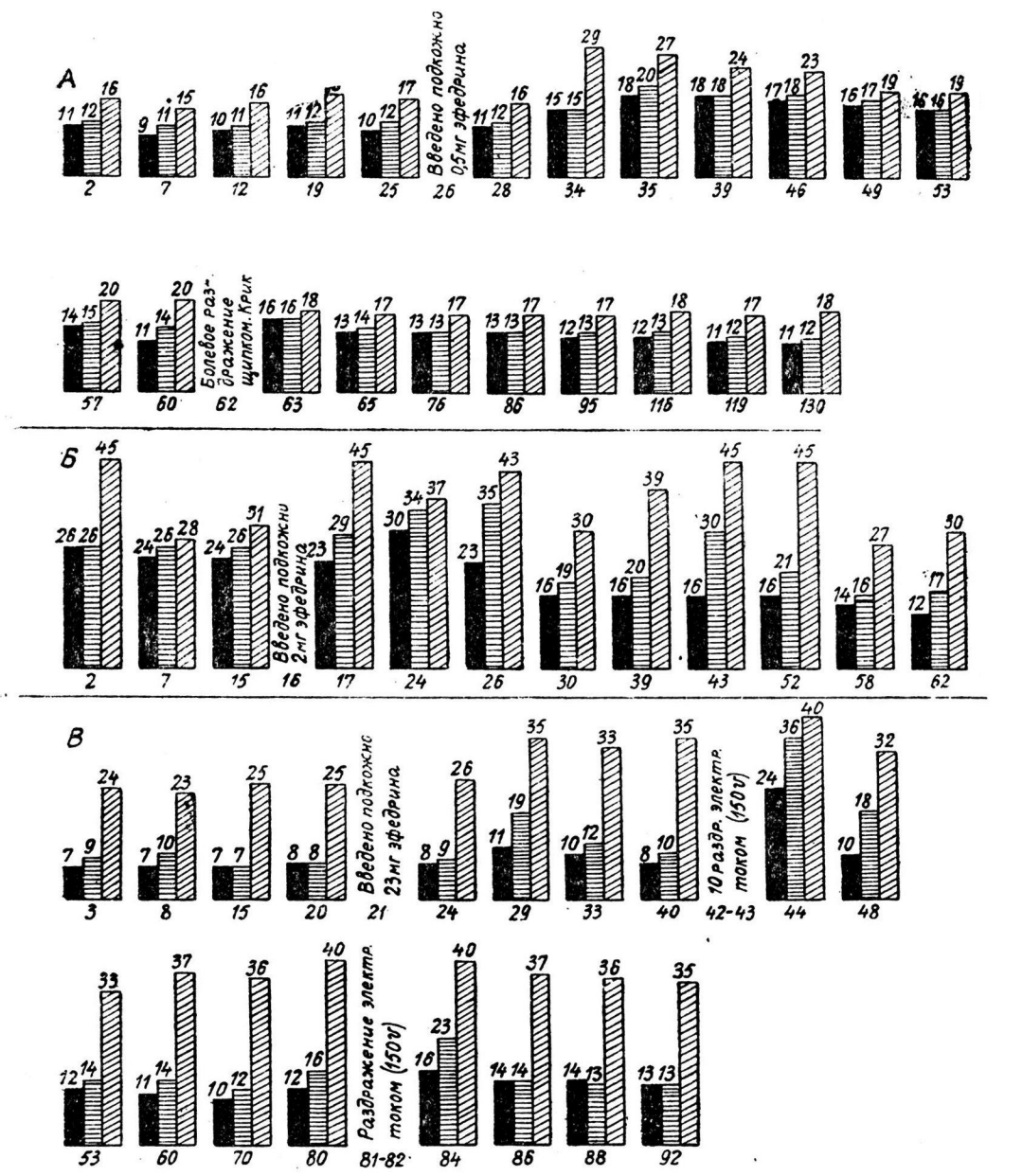

Рис. 3. Влияние эфедрина на величины порогов для компонентов отряхивательного рефлекса. Цифры над столбиками — величины порогов в вольтах, цифры под столбиками — время в минутах от начала опыта. *А* — кролик № 14. Опыт 8 I 1941. *Б* — кролик № 27. Опыт 27 V 1941. *В* — кролик № 61. Опыт 3 XII 1942. Обозначения см. рис. 1.

Инъекция кролику даже значительных доз эфедрина иногда не вызывала резких изменений. В опыте 3 XII 1942 кролику подкожно было введено 23 мг эфедрина. Через 8 минут было отмечено небольшое повышение порогов (рис. 3, *B*), которое через 15 минут почти исчезло. Но после раздражения кролика сильным электрическим током (10 конденсаторных разрядов напряжением около 150 вольт), вызвавшего резкое возбуждение и, следовательно, образование в организме адреналина, пороги повысились больше и это повышение держалось значительно дольше, чем обычно. Через 50 минут пороги для мигания и движения уха еще были выше исходной величины.

В соответствии с тем, что наблюдалось в опытах с раздражением симпатического нерва и с введением адреналина, инъекция эфедрина во всех случаях приводила лишь к некоторому повышению порогов. При этом на фоне эфедрина адреналин, введенный извне или же образовавшийся в самом организме при состоянии общего возбуждения, действует значительно большее время, чем обычно.

В 6 опытах с лягушками, которым эфедрин вводился в дозах от 1 до 10 мг на кг веса, получились те же результаты, как и при введении адреналина (табл. 2). Эфедрин не вызвал какого-либо заметного изменения в протекании рефлекса сбрасывания и в тонусе передних и задних конечностей и лишь незначительно увеличил время рефлекса по Türck.

Таблица 2

Влияние инъекции эфедрина на характер протекания рефлексов лягушки
Опыты 23, 24 и 26 IV 1943

Дата опыта	Время		Время рефлекса, по Türck, в сек.	Рефлекс сбрасывания	Реакция переворачивания	Рефлекс на укол	Тонус конечности
	час.	мин.					«Застывание» задних конечностей
23 IV	11	40	6	Нормальн.	+	Прыжок	—
	11	50	Введено 2 мг (10 мг на кг веса) эфедрина				
	12	00	5	Нормальн.	+	Прыжок	—
	12	03	8	»	+	»	—
	12	05	9	»	+	»	—
	12	35	9	»	+	»	—
24 IV	10	15	5	Нормальн.	+	Прыжок	—
26 IV	9	16	5	Нормальн.	+	Прыжок	—

Таким образом, действие эфедрина на характер протекания исследованных рефлексов кролика и лягушки совпадает с действием адреналина. При этом, в полном соответствии с механизмом действия эфедрина, как стабилизатора адреналина, длительность и величина эффекта находятся в какой-то связи с наличием образовавшегося в организме адреналина. При большем количестве последнего, например, при действии раздражителей, вызывающих оборонительную реакцию, эффект выражен сильнее, при меньшем — слабее.

Кофеин. Наряду с адреналином и эфедрином, в опытах с отряхивательным рефлексом кролика было исследовано также влияние кофеина, эффекты которого во многом напоминают эффекты симпатического нерва.

При внутривенном и подкожном введении кофеина в дозах от 10 до 20 мг на кг веса у теплокровных животных стимулируется крово-

обращение и дыхание, дозы же от 40 до 100 мг являются уже токсическими (Sollmann и Hanzlik, 1937). В наших опытах мы применяли дозы от 5 до 20 мг на кг веса.

Кофеин вводился кроликам в 8 опытах. Как и в опытах с введением адреналина и эфедрина, кофеин не нарушал нормальных соотношений между величинами порогов для компонентов отряхивательного рефлекса. В 4 опытах, в которых количество введенного кофеина было не менее 15 мг на кг веса, наблюдалось повышение порогов для компонентов отряхивательного рефлекса, что имело место и после введения адреналина и эфедрина.

На рис. 4 приводится один из таких опытов. После подкожного введения Coffeini natrio-benzoici в дозе 15 мг на кг веса пороги для исследованных рефлексов повысились, особенно для движения уха, причем это повышение держалось свыше 2 часов. В остальных 4 опытах повышение порогов после введения кофеина отсутствовало или же было выражено нерезко.

Яды, выключающие симпатические эффекты

Если при стимуляции симпатических эффектов фармакологическими веществами в отношении функциональной структуры рефлексов были получены те же изменения (некоторое повышение порогов раздражения), как и при электрическом раздражении элементов симпатической нервной системы, то естественно, возникает вопрос, не получатся ли при выключении симпатической системы фармакологическим путем такие же извращения нормальной функциональной структуры исследованных нами рефлексов, как и наблюдавшиеся при экстирпации различных отделов симпатической нервной системы. С этой целью нами было исследовано влияние эрготамина, эрготоксина и иохимбина путем введения их в кровь у кролика и в лимфатические мешки у лягушки, и никотина, применявшегося местно для смазывания ганглиев симпатической нервной системы.

Эрготамин. При введении эрготамина теплокровным животным выключение положительных эффектов симпатической нервной системы у кошек получается уже при дозах около 0.025 мг на кг веса. Но некоторые эффекты, как например, сужение зрачка при выключении функции дилятатора у собак и кошек требуют введения бо́льших доз, — при подкожном введении 5—7 мг на кг веса (Sollmann и Hanzlik).

Было поставлено на кроликах 6 опытов с внутривенным введением эрготамина (от 0.5 до 3.0 мг на кг веса) и на лягушках — 5 опытов (от 6 до 10 мг на кг веса). Кроме того, в одном опыте было исследовано влияние эрготоксина (9 мг на кг веса). Эрготамин и эрготоксин вводились лягушкам в лимфатический мешок.

Введение эрготамина как кроликам, так и лягушкам привело к таким же извращениям течения исследованных рефлекторных реакций, какие наблюдались после экстирпации участков симпатической нервной системы.

На кроликах в четырех опытах из шести было констатировано значительное изменение соотношений между порогами исследованных реакций.

Результаты одного из таких опытов приводятся на рис. 5, *А*. После введения в вену 2 мг (1 мг на кг веса) эрготамина пороги для движения уха и мигания сразу же резко увеличились, порог же сокращения кожных мышц уменьшился настолько, что стал из самого большого самым меньшим. В дальнейшем, через 20 минут после инъекции (78-я минута опыта), нормальные соотношения между величинами порогов восстановились, величина же порогов для движений уха оставалась

увеличенной даже спустя 36 минут, а для мигания — спустя 65 минут.

При подкожном введении меньших доз эрготамина как величина порогов, так и соотношения между ними заметно не изменились.

В опытах на лягушках введение как эрготамина, так и эрготоксина приводило к возникновению дисметрии при осуществлении рефлекса сбрасывания, к увеличению времени рефлекса, исследуемого по Türck, к изменению характера реакции при уколе булавкой (вместо обычной

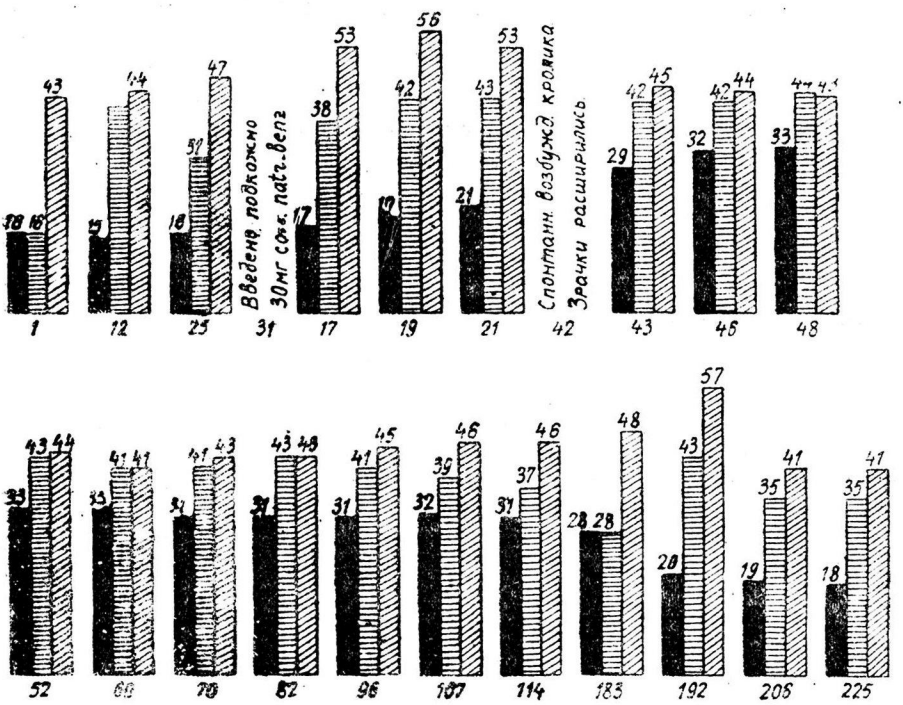

Рис. 4. Влияние кофеина на величину порогов для компонентов отряхивательного рефлекса. Цифры над столбиками — величины порогов в вольтах, цифры под столбиками — время в минутах от начала опыта. Кролик № 20. Опыт 20 I 1941. Обозначения см. рис. 1.

реакции — прыжка — появляются местные реакции), к ослаблению вестибулярных рефлексов и к значительному уменьшению тонуса передних и задних конечностей. Пример указанных изменений рефлекторной деятельности после введения эрготамина приводится в табл. 3.

Подытоживая результаты всех опытов с введением симпатолитического вещества — эрготамина — приходим к выводу, что выключение влияния симпатической нервной системы резко нарушает течение рефлексов, их функциональную структуру. При этом, как показывают опыты на лягушках, изменения в характере протекания рефлексов касаются самых разнообразных рефлексов как фазического, так и тонического типа.

Иохимбин. По Bacq (Бакк, 1936), иохимбин является адреналинолитическим веществом, блокирующим действие только адреналина и почти не влияющим на эффекты симпатического нерва.

Влияние иохимбина на развертывание рефлекса отряхивания кролика исследовалось 4 раза. Применение этого яда внутримышечно в дозах от 0.25 до 0.5 мг на кг веса в трех опытах не вызвало каких-либо суще-

Таблица 3

Влияние инъекции эрготамина на характер протекания рефлексов лягушки. Опыты 14 и 15 IV 1943

Дата опыта	Время		Время рефлекса по Türck, в сек.	Рефлекс сбрасывания	Реакция на укол	Реакция при укладывании на спинку	Тонус конечностей	
	час.	мин.					Высота головы, в мм	«Застывание» задних конечностей
14 IV	13	11	6	Нормальн.	Прыжок	+	14	—
	13	21	Введено 0.18 мг эрготамина (5.6 мг на кг веса)					
	13	42	6	Д 1	Локальн. реакция	—	13	+
	13	58	8	Д 1	»	— —	12	+ +
	14	15	17	Д 1	»	— —	5	+ +
	14	54	12	Нормальн.	Прыжок	—	4	+ +
	15	12	8	»	»	+	4	+ +
	15	40	11	»	»	—	4	+ +
15 IV	11	41	11	Нормальн.	Прыжок	Перевор.	10	—

ственных отклонений в соотношениях между величинами порогов. В двух опытах введение иохимбина (рис. 5, *Б*) вызвало лишь некоторое уменьшение величин порогов для движения уха. В третьем опыте не получилось каких-либо существенных изменений. В четвертом опыте, после внутривенного введения 6 мг на кг веса, кролик сразу же погиб.

Было поставлено на лягушках 6 опытов с введением иохимбина (от 6 до 10 мг на кг веса) в лимфатический мешок. Как и в опытах с введением эрготамина, у лягушек иохимбин вызвал значительные изменения в протекании как фазических, так и тонических рефлексов. Протокол одного из опытов приводится в табл. 4.

Таблица 4

Влияние инъекции иохимбина на характер протекания рефлексов лягушки Опыты 7 и 8 IV 1943

Дата опыта	Время		Время рефлекса по Türck, в сек.	Рефлекс сбрасывания	Реакция на укол	Реакция при укладывании на спинку	Тонус конечностей	
	час.	мин.					Высота головы, в мм	«Застывание» задних конечностей
7 IV	9	12	5	Нормальн.	Прыжок	+	22	—
	9	15	Введено 0.4 мг иохимбина (9.2 мг на кг веса)					
	9	25	4	Д 1	Локальн. реакция	+	20	+ +
	10	08	8	Д 1	»	—	9	+ +
	10	59	13	Нормальн.	»	—	8	+ +
	11	50	10	»	Прыжок	+	10	+ +
	12	40	16	»	»	+	20	—
	13	14	14	»	»	+	19	—
8 IV	9	05	10	Нормальн.	Прыжок	+	19	—
	9	36	9	»	»	+	20	—

Иохимбин несомненно может значительно повлиять на функциональные структуры рефлексов и вследствие этого изменить характер протекания ряда рефлекторных реакций. Об этом ясно свидетельствуют опыты, поставленные на лягушках.

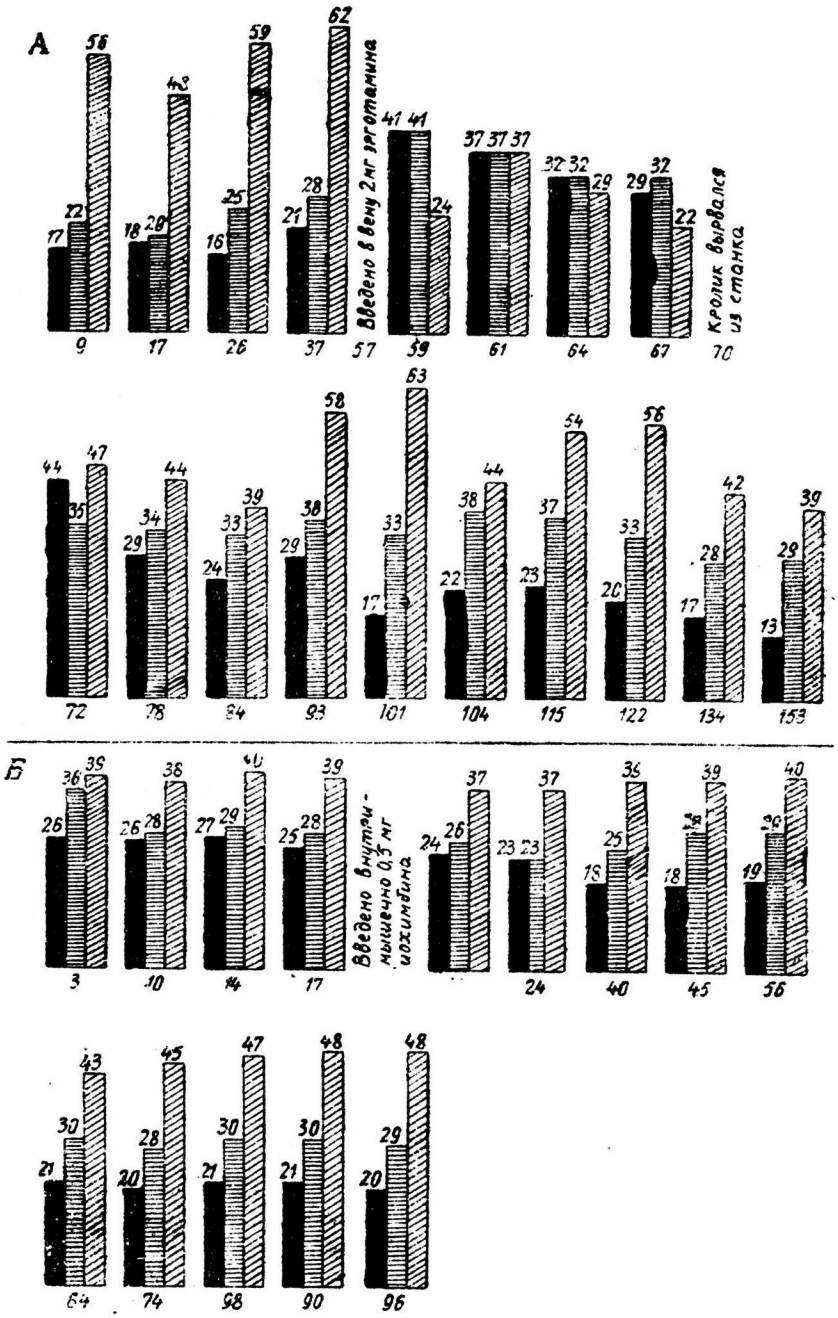

Рис. 5. Влияние эрготамина и иохимбина на величину порогов для компонентов отряхивательного рефлекса. Цифры над столбиками — величина порогов в вольтах. Цифры под столбиками — время в минутах от начала опыта. *А* — кролик № 20. Опыт 15 V 1941. *Б* — кролик № 30. Опыт 28 II 1941. Обозначения см. рис. 1.

Никотин. Для изолированного выключения симпатических эффектов ганглионарный яд никотин применялся местно (смазывание симпатических ганглиев 1%-м раствором).

Опыты ставились только на лягушках. Никотин наносился на те же части симпатической нервной системы, которые повреждались в ранее описанных опытах хирургическим путем, т. е. на звездчатые ганглии (6 опытов) на r. r. communicantes брюшного отдела симпатического нерва (9 опытов) и непосредственно на брюшные цепочки (11 опытов). Почти во всех опытах, за исключением трех (2 — при одностороннем отравлении звездчатого ганглия и 1 — при действии на r. r. communicantes) нанесение никотина приводило к нарушению характера как тонических рефлексов конечностей, так и фазических рефлексов, вызываемых раздражением спинки кислотой или кожи конечностей и туловища уколами. Наименьшие изменения были выявлены при смазывании звездчатых ганглиев и наибольшие — при действии на брюшные цепочки. На следующий день явления значительно уменьшались или даже исчезали совсем. Один из типичных опытов приводится в табл. 5.

Таблица 5

Влияние локального действия никотина (смазывание брюшных симпатических цепочек 0.1%-м раствором) на характер протекания рефлексов лягушки
Опыт 14 IV 1942

Время		Рефлексы	Реакция	«Застывание» задних
час.	мин.	сбрасывания	на укол	конечностей
13	03	Нормальн.	Прыжок	—
13	08	Вскрыта брюшная полость. Обнажены симпатические цепочки		
13	10	Нормальн.	Прыжок	—
13	12	Брюшные симпатические цепочки смазаны никотином[1]		
13	17	Д 3	Локальная реакция	+ +
13	25	Д 3	»	+ + +
13	46	Д 3	»	+ + +

Таким образом, выключение функции ганглиозных элементов симпатической нервной системы никотином оказало такой же эффект, как и хирургическое вмешательство в этих же отделах.

Яды, стимулирующие и выключающие парасимпатические эффекты

Наряду с вегетативными ядами, имеющими отношение к симпатической нервной системе, было исследовано влияние на функциональную структуру рефлексов, также и некоторых парасимпатических ядов. Из ядов, стимулирующих парасимпатические эффекты, были использованы пилокарпин и эзерин, из ядов, парализующих эти эффекты — атропин и гоматропин.

[1] Смазывание брюшных цепочек привело к резкому изменению характера протекания рефлексов — появились резкая дисметрия при рефлексе сбрасывания, местная реакция на укол и ослабление флексорного тонуса задних конечностей.

Пилокарпин, введенный внутривенно, вызывает у млекопитающих физиологические эффекты при дозах около 1 мг на кг веса. При этой же дозе у кролика вызывается сокращение бронхиальных мышц, при 3 мг значительно усиливается перистальтика кишечника (Sollmann и Hanzlik, 1937).

Введение пилокарпина нами производилось кроликам в 6 опытах, лягушкам — в 9. Кроликам пилокарпин вводился внутривенно в дозах от 0.7 до 3 мг, лягушкам — в лимфатические мешки в дозах от 10 до 40 мг на кг веса.

Во всех опытах на кроликах, за исключением одного, кроме кратковременного небольшого повышения порогов непосредственно после инъекции, никаких других существенных изменений в развертывании отряхивательного рефлекса не отмечалось (рис. 6, *А*). Вместе с тем, уже через 4—5 минут вслед за введением в вену пилокарпина начиналось обильное слюноотделение. Лишь в одном опыте, спустя полчаса после инъекции, наблюдалось извращение соотношений между величинами порогов для исследованных компонентов отряхивательного рефлекса (рис. 6, *Б*).

В опытах на лягушках также не наблюдалось особых изменений в характере протекания рефлексов. Единственно, что обращало на себя внимание, это изменение времени рефлекса при исследовании по методу Türck. Заслуживает упоминания тот факт, что при исследовании влияния введения пилокарпина на электроэнцефалограмму это вещество также не вызвало каких-либо изменений, в то время, как инъекции эзерина и ацетилхолина всегда давали эффект (Miller, Stavraki и Woonton, 1943).

Эзерин. Значительно бо́льший эффект, чем от пилокарпина, можно было ожидать от другого парасимпатического яда — эзерина. Как известно, связывая холинэстеразу, эзерин тем самым предохраняет ацетилхолин от разрушения. Проникая из крови во все ткани, эзерин предотвращает разрушение ацетилхолина во всех местах, где имеет место образование его, в том числе и в центральной нервной системе. И если пилокарпин в основном имеет точку приложения своего действия в периферических органах, то эзерин, помимо стимулирования последних, оказывает значительное влияние непосредственно на центральную нервную систему, изменяя деятельность межнейральных синапсов. Известно, что образование ацетилхолина может иметь место и в межнейральных синапсах (Кибяков, 1933; Feldberg и Gaddum, 1933, 1934 и др.), введение же в кровь и аппликация эзерина на спинной мозг влияет на характер рефлекторной деятельности (Маркосян, 1938; Бабский и Кириллова, 1938; Каплун, 1941 и др.).

Введение теплокровным животным 0.5—2 мг эзерина на кг веса оказывает эффект на кровообращение и движение кишечника; при увеличении дозы до 5 мг у кролика начинаются мышечные фибрилляции (Sollmann и Hanzlik, 1937).

Нами было поставлено 10 опытов с подкожным и внутривенным введением кроликам эзерина. Дозы варьировали от 0.1 до 3 мг. Действуя не только на периферические приборы, но и непосредственно на центральную нервную систему, эзерин вызвал большие изменения в величине порогов и соотношениях между ними. У некоторых кроликов эффект был получен уже при дозах около 0.5 мг, у других же — при дозах свыше 1 мг.

На рис. 7, *А* приводится опыт с кроликом № 20, которому было подкожно введено 0.7 мг эзерина. Интересно, что у того же самого кролика в другом опыте (6 V 1941) доза в 0.9 мг не дала почти никакого эффекта. Повидимому, помимо введенной дозы эзерина, большое значе-

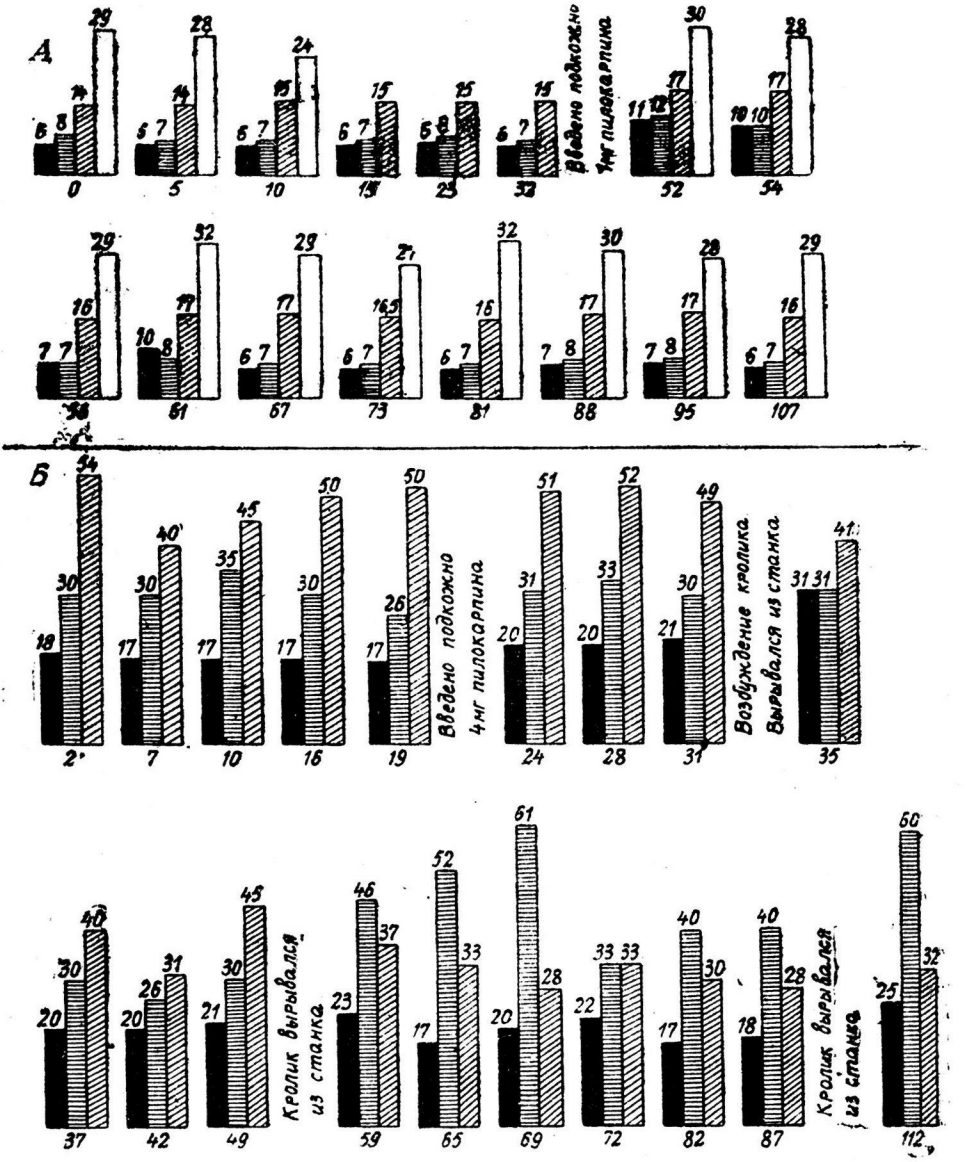

Рис. 6. Влияние пилокарпина на величину порогов для компонентов отряхивательного рефлекса. Цифры над столбиками — величины порогов в вольтах, цифры под столбиками — время в минутах от начала опыта. *А* — кролик № 14. Опыт 9 I 1941. *Б* — кролик № 27. Опыт 30 I 1941. Обозначения см. рис. 1.

ние может иметь исходное состояние организма, в частности, та или другая степень образования ацетилхолина и количество имеющейся холинэстеразы, в особенности в нервных элементах.

В тех случаях, когда эффект от введения эзерина был выражен нерезко, можно было отметить снижение порогов для сокращения кожных мышц и повышение порогов для мигания (рис. 7, *Б*). Вместо обычно наблюдаемой последовательности появления порогов: «движение уха — мигание — сокращение кожных мышц» появилось новое соотношение: «движение уха — сокращение кожных мышц — мигание».

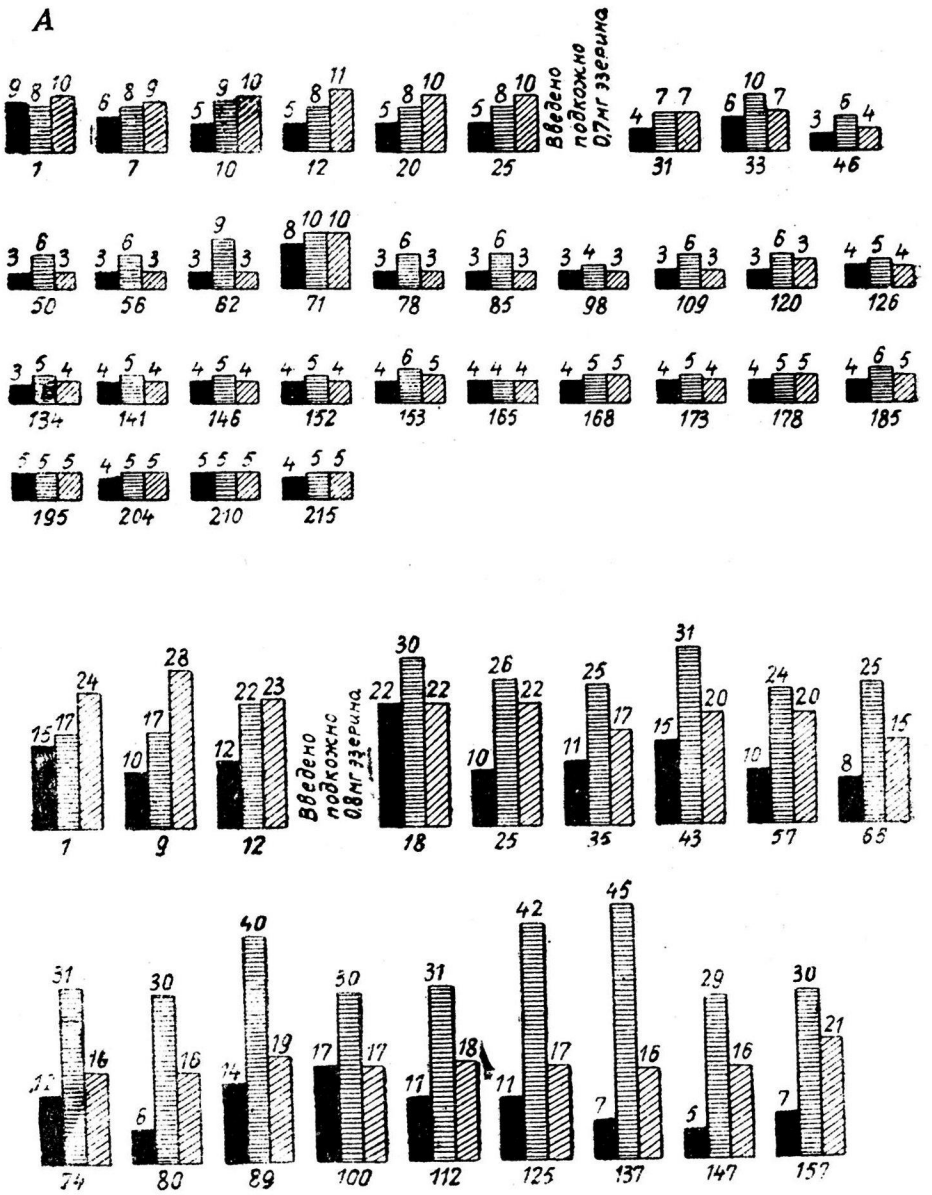

Рис. 7. Влияние эзерина на величину порогов для компонентов отряхивательного рефлекса. Цифры над столбиками — величины порогов в вольтах, цифры под столбиками — время в минутах от начала опыта. *А* — кролик № 20. Опыт 18 III 1941. *Б* — кролик № 27. Опыт 7 V 1941. Обозначения см. рис. 1.

Интересно, что в 7 опытах на лягушках введение эзерина в сравнительно больших дозах (до 5—20 мг на кг веса) не вызвало каких-либо извращений в характере протекания исследованных нами фазических и тонических рефлексов.

Результаты изложенных экспериментов дают возможность считать, что введение эзерина в дозах, вызывающих физиологические эффекты, нарушает нормальную координацию и изменяет ход развертывания отряхивательного рефлекса кролика. Отличие его действия от действия

пилокарпина заключается, повидимому, в том, что он, помимо влияния на периферические аппараты парасимпатических иннервационных единиц, изменяет процессы передачи в межнейральных синапсах. В полном согласии с опытами Fraser (1869), Harnack и Witkowski (1876), Dixon и Ransom (1924), Dikshit (1934), Minz (1936), Schweitzer и Wright (1937), Бабского (1938), Маркосяна (1938), Распоповой (1938), Каплун (1941), Miller, Stavraky и Woonton (1943), Сорохтина (1945) и др., мы также приходим к заключению, что нервные центры весьма реактивны на введение эзерина.

Атропин и гоматропин. Одним из наиболее широко применяемых веществ, парализующих действие парасимпатической нервной системы, является атропин, выключающий мускариновые эффекты этих нервов.

Аналогично атропину действует и гоматропин. Но последний быстрее разрушается в организме и если после введения атропина эффект держится несколько дней, то при гоматропине эта длительность измеряется часами.

Стимуляция дыхания возникает у кроликов при подкожном введении 1 мг атропина на кг веса; снятие действия пилокарпина или холина — при дозах 1—2 мг; смертельный эффект получается при внутривенном введении 70—75 мг, а при подкожном —500—750 мг (Sollmann и Hanzlik, 1937).

С введением гоматропина и атропина было поставлено 8 опытов на кроликах и 10— на лягушках.

Гоматропин в наших опытах вводился кролику внутривенно и подкожно в шести опытах. Дозы варьировали от 0.2 до 3 мг на кг веса (1 опыт — 0.2 мг, 1 опыт — 1 мг, 3 опыта — 2 мг и 1 опыт — 3 мг). Атропин вводился в двух опытах в дозах 2 мг и 3 мг.

Во всех случаях применения атропина и гоматропина соотношения между порогами для исследованных реакций оставались нормальными. Отмечалось лишь некоторое повышение порогов.

На рис. 8, *А* приводится опыт с введением 2 мг гомотропина. После введения этого яда соотношения между порогами остались прежними; можно отметить лишь некоторое повышение порогов для движения ушей и мигания. На рис. 8, *Б* приводится опыт с внутривенным введением 2 мг атропина, в котором после инъекции также наблюдалось повышение порогов.

Опытов с введением лягушкам атропина было поставлено 10. В 8 опытах атропин вводился в дозах от 0.5 до 2 мг на кг веса. При этих дозах введение в лимфатические мешки атропина не оказывало существенного влияния на характер протекания тонических и фазических рефлексов. Лишь в отдельных опытах можно было наблюдать увеличение времени рефлекса, исследуемого по Türck. В двух опытах вводились огромные дозы от 300 до 500 мг на кг веса. В этих опытах выявились резко выраженные расстройства как в отношении тонических, так и фазических рефлексов. Но при таких дозах следует говорить уже о действии атропина не только на парасимпатические холинэргические синапсы, но и на другие нервные образования.

Таким образом, как после введения гоматропина, так и после инъекции атропина полученный эффект — повышение порогов для компонентов отряхивательного рефлекса и увеличение времени рефлекса по Türck — аналогичен эффектам, получаемым после раздражения симпатического нерва или введения адреналина. Он только несколько более длителен, чем эффект от адреналина. Весьма вероятно, что это повышение порогов частично является результатом повышения тонуса симпатической нервной системы и имеет ту же природу, как и расширение зрач-

ков, учащение дыхания, учащение ритма сердечных сокращений, возникающие после введения атропина.

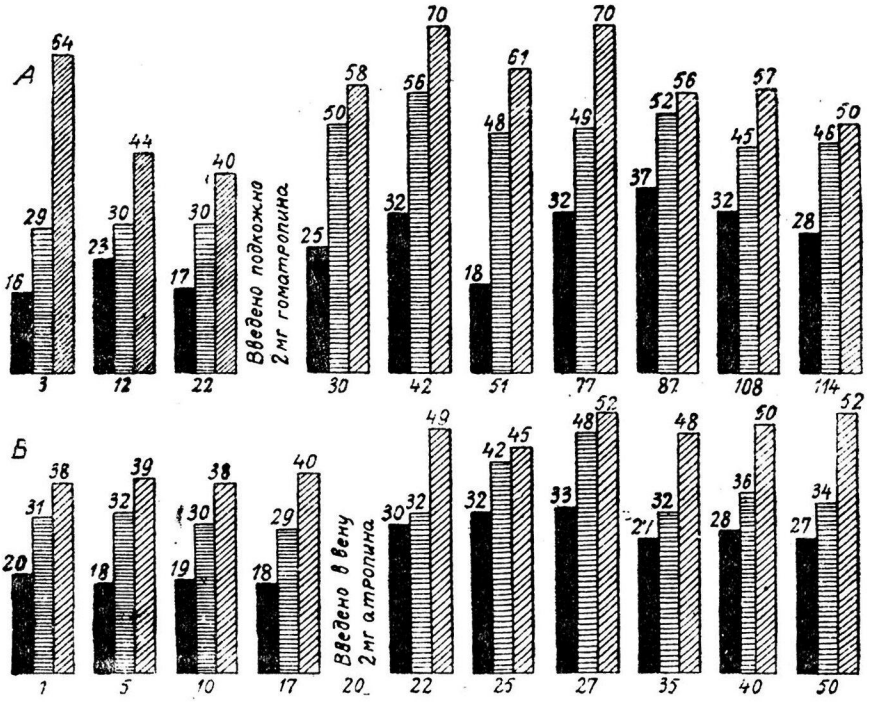

Рис. 8. Влияние гоматропина и атропина на величину порогов для компонентов отряхивательного рефлекса. Цифры над столбиками — величины порогов в вольтах, цифры под столбиками — время в минутах от начала опыта, *А* — кролик № 41. Опыт 28 III 1941. *Б* — кролик № 65. Опыт 2 XII 1942. Обозначения см. рис. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Опыты со стимуляцией и выключением фармакологическим путем эффектов, характерных для симпатической нервной системы, во всех основных чертах подтвердили данные, полученные при раздражении и экстирпации различных частей симпатической системы.

В опытах на кроликах инъекция симпатомиметических веществ (адреналина, эфедрина, кофеина), даже в очень больших дозах, как правило, приводила к изменениям, выразившимся в некотором увеличении порогов для компонентов отряхивательного рефлекса кролика, что имело место и при электрическом раздражении шейного симпатического нерва. Интересно, что во всех случаях, когда можно предполагать возбуждение симпатической нервной системы или появление в крови эндогенного адреналина (например, при оборонительных реакциях во время раздражения сильным электрическим током, при болевых раздражениях, вызванных ущипыванием пинцетом кожи, вдыхании паров нашатырного спирта, а также при спонтанном возбуждении, сопровождающемся движениями и стремлением освободить голову из головодержателя) развертывание отряхивательного рефлекса сопровождалось таким же временным повышением порогов для исследованных компонентов отряхивательного рефлекса. В опытах с лягушками при инъекции симпатомиметических веществ, даже в очень больших дозах, все исследованные тонические и фазические рефлексы протекали также без существенных изменений. Отмечалось лишь некоторое удлинение времени рефлекса при обследова-

нии по Türck. Таким образом, весь комплекс полученных в наших опытах данных свидетельствует, что возникновение в организме симпатических эффектов в результате возбуждения симпатического нерва или появления «собственного» адреналина существенно не нарушает интрацентральные координации, не изменяет функциональных структур рефлекса.

Тот факт, что при раздражении симпатического нерва и при стимуляции симпатических эффектов симпатомиметическими веществами в наших опытах, за исключением повышения порогов и удлинения времени рефлекса, почти не наблюдалось каких-либо существенных изменений в характере протекания рефлекторных реакций, находится в полном соответствии с концепцией, развиваемой Л. А. Орбели (1923, 1927, 1928, 1938) и Cannon (1929) о регуляторной, стабилизирующей роли симпатической нервной системы. Симпатический нерв, воздействуя на ткани, находящиеся в состоянии, отличающемся от нормы, например, в состоянии гиподинамии, значительно улучшает их функцию. В то же время, при нормальном функционировании тканей и органов выявить влияние симпатической нервной системы значительно труднее, а в некоторых случаях, как, например, при работе неутомленной мышцы, оно как-будто не проявляется совершенно.

Можно думать, что влияние симпатического нерва подобным же образом проявляется и на центральной нервной системе и поэтому в наших опытах характер нормально протекающих рефлексов сравнительно мало изменился под влиянием длительной стимуляции симпатических эффектов ядами или электрического раздражения симпатического нерва (повышение порогов). Вместе с тем, другие наши опыты, в которых производилось не раздражение, а экстирпация элементов симпатической нервной системы или выключение симпатических эффектов ядами, указывают на большое физиологическое значение симпатической нервной системы в формировании и стабилизации функциональных структур рефлексов.

В полном соответствии с опытами, в которых производились экстирпации элементов симпатической нервной системы, выключение симпатических эффектов фармакологическими веществами — эрготамином, иохимбином и никотином — также приводило к значительным изменениям характера протекания исследованных рефлекторных реакций у кроликов и лягушек. Изменения в функциональной структуре отряхивательного рефлекса заключались в том, что после введения симпатолитических ядов извращался нормальный ход развертывания рефлекторной реакции, нормальный порядок обогащения новыми компонентами при усилении раздражителя. Изменения в функциональной структуре рефлексов лягушки состояли в расстройстве координации при сбрасывании раздражителя со спинки, в более простых ответных реакциях при раздражении уколом (движение лапки вместо прыжка) и укладывании на спинку (движение лапки вместо переворачивания) и в уменьшении тонуса (экстензорного в передних, флексорного — в задних конечностях). Следует указать, что в опытах на лягушках изменения в характере рефлекторных реакций наблюдались на разнообразных рефлексах как фазического, так и тонического характера, что свидетельствует об участии симпатической нервной системы в формировании и стабилизации самых различных рефлекторных актов.

Интересно, что выключение парасимпатических эффектов атропином и гоматропином, как и введение симпатомиметических веществ, приводит лишь к повышению величин порогов и не вызывает каких-либо резких расстройств в характере протекания исследованных нами рефлексов кролика и лягушки. Вместе с тем, введение эзерина, повидимому, имеющего отношение к передаче возбуждения в синапсах центральной

нервной системы, вызывает у кролика значительные расстройства в характере развертывания отряхивательного рефлекса.

ВЫВОДЫ

1. Исследовалось влияние ядов вегетативной нервной системы на характер протекания рефлекторных реакций у кроликов и лягушек. На кроликах действие ядов изучалось на отряхивательном рефлексе при электрическом раздражении рецептивной зоны на коже уха в процессе развертывания (обогащения новыми компонентами при усилении раздражителя) рефлекса. На лягушках исследовались: время рефлекса по методу Türck, рефлекс сбрасывания раздражителя (бумажки, смоченной раствором кислоты) со спинки, рефлексы, вызываемые уколами в области туловища и головы, рефлексы переворачивания при укладывании лягушки на спину и тонические рефлексы передних и задних конечностей.

2. Яды, стимулирующие эффекты симпатической нервной системы (адреналин, эфедрин, кофеин) не вызывают существенных изменений в функциональных структурах исследованных рефлексов кроликов и лягушек. У кроликов после инъекции адреналина, эфедрина и кофеина повышались величины порога для компонентов отряхивательного рефлекса без нарушения нормальных соотношений между ними. У лягушек введение перечисленных симпатомиметических веществ несколько удлиняло время рефлекса, определяемого по методу Türck.

3. Внутривенное и подкожное введение кроликам и лягушкам симпатолитических веществ (эрготамин и иохимбин) и смазывание у лягушек симпатических ганглиев 0.1%-м раствором никотина вызывает резкие нарушения в характере протекания всех исследованных рефлексов, приводит к значительным изменениям функциональных структур рефлекторных реакций.

4. Как и опыты с электрическим раздражением и экстирпациями элементов симпатической нервной системы (Зимкин, 1946b), так и эксперименты с введением симпатомиметических и симпатолитических веществ выявили существенную роль симпатической нервной системы в формировании и стабилизации функциональных структур рефлексов.

5. Яды парасимпатической нервной системы — атропин, гоматропин и пилокарпин, введенные в дозах, стимулирующих физиологические эффекты, привели к повышению порогов, но не вызвали существенных изменений в протекании исследованных рефлексов. При введении эзерина были выявлены резкие изменения в функциональной структуре отряхивательного рефлекса кролика, что, повидимому, следует объяснить влиянием этого вещества на процессы передачи возбуждения в синапсах центральной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

Бабский Е. Б., Уч. Зап. кафедры физиол. Мос. Гос. пед. инст., *1*, 73, 1938.
Бабский Е. Б. и А. А. Кириллова, Уч. зап. кафедры физиол. Мос. Гос. пед. инст., *1*, 123, 1938; Бюлл. эксп. биол. и мед., *15*, 62, 1943.
Бакк З. М., Усп. совр. биол., *5*, 394, 1936.
Зимкин Н. В., Физиол. журн. СССР, *32*, № 2, 1946a; *32*, № 3, 1946b.
Каплун Э. Г., Сб. докладов I сессии Моск. об-ва физиол., биохим. и фармакол., 1941.
Кеннон В. Физиология эмоций, 1927.
Маркосян А. А., Уч. зап. кафедры физиол. Мос. Гос. пед. инст., *1*, 79, 1938.
Николаев М. П. Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии, 1941.
Орбели Л. А., Изв. Научн. инст. им. Лесгафта, *6*, 187, 1923; Врач. газета, № 3. 163, 1927; Больш. мед. энциклопедия, *6*, 507, 1928; Лекции по физиологии нервной системы, 3-е изд., 1938.
Распопова Н. А., Уч. зап. кафедры физиол. Мос. Гос. пед. инст., *1*, 115, 1938.
Сорохтин Г. Н., Бюлл. эксп. биол. и мед., *19*, 73, 1945.

Cannon W., Physiol. Rev., *9*, 399, 1929.
Dikshit B., J. Physiol., *80*, 409, 1934.
Dixon W. a. F. Ransom, Hefter's Handb. d. exper. Pharmak., *2*, 785, 1924.
Feldberg W. a. J. Gaddum, J. Physiol., *80*, 12, 1933; *81*, 30, 1934.
Fraser Th., Trans. Roy. Soc., Edinburg, *25*, 450, 1869.
Gaddum J. a. H. Kwiatkowski, J. Physiol., *94*, 87, 1938.
Harnack E. u. L. Witkowski, Arch. exp. Pathol. u. Pharmak., *5*, 401, 1876.
Kibiakow A., Pflüg. Arch., *232*, 432, 1933.
Miller F. R., G. W. Stavraky a. G. A. Woonton, J. Neurophysiol., *3*, 131, 1940.
Minz B., C. R. Soc. Biol., *122*, 1214, 1936.
Schweitzer A. a. S. Wright, J. Physiol., *89*, 165, 1937.
Sollmann F. a. P. J. Hanzlik. An introduction to experimental pharmacology, 1937.

ON THE FUNCTIONAL STRUCTURE OF A REFLEX

III. CHANGES OF THE FUNCTIONAL STRUCTURE OF A REFLEX UNDER THE INFLUENCE OF DRUGS OF THE AUTONOMOUS NERVOUS SYSTEM

N. V. Zimkin

Chair of Physiology of the Kirov Military Medical Academy, Leningrad

1. The influence was studied of drugs of the autonomous nervous system upon the character of reflexes of rabbits and frogs. In the rabbits, the action of drugs was tested upon the shake reflex in response to electric stimulation of the receptive zone of the skin of the ear; the stimulus was increased to observe the increase of the components of the reflex. In the experiments on frogs, the time of the reflex was studied according to Türck's method; the other reactions studied were the reflex throwing off of the stimulating agent (a piece of paper soaked in acid solution) from the back of the animal, the reflex responses to the pricking of the trunk and head, the reflex turning over of the frog when laid upon its back, and the tonic reflexes of front and hind limbs.

2. The drugs stimulating the sympathetic system (adrenaline, ephedrine, caffeine) do not produce any noticeable changes in the functional structure of the above mentioned reflexes of rabbits and frogs. In the rabbits, the injection of adrenaline ephedrine or caffeine raised the threshold for the components of the shake reflex without affecting the normal threshold relationship of these components. In the frogs, the same sympathomimetic agents produced a slight increase of the time of reflexes measured by means of the method of Türck.

3. The subcutaneous or intravenous injection to rabbits and frogs of sympatholytic agents such as ergotamine and yohimbine, and the action of a 0,1 p. c. solution of nicotine upon the sympathetic ganglia greatly disturbs the character of all the above mentioned reflexes and produces a considerable change in the functional structure of the reflex reactions.

4. Both in the experiments with the stimulation and removal of elements of the sympathetic system (Zimkin, 1946b) and in those with the introduction of sympathomimetic and sympatholytic substances, the important role of the sympathetic nervous system in the formation and stabilisation of the functional structure of reflexes is clearly demonstrated.

5. Parasympathetic drugs — atropine, homoatropine, and pilocarpine, in doses producing physiological effects, lead to an increase of the thresholds, but do not affect the course of the reflexes. Eserine has a marked influence upon the functional structure of the shake reflex of the rabbit; this is probably due to the action of this drug upon the transmission of excitation in central synapses.

1946 · ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР · XXXII · № 5
1946 · THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY OF USSR · XXXII · № 5

РОЛЬ ГИПОФИЗА В РЕГУЛЯЦИИ СВЕТОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ГЛАЗА У АМФИБИЙ

М. М. Кольцова

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

Поступило 30 XI 1945

В настоящее время можно считать доказанной роль гипофиза в изменении окраски кожи рыб и амфибий [Hogben (Хогбен, 1936)]. С другой стороны, известно, что эти изменения осуществляются через посредство фоторецепторной системы сетчатки. Таким образом, оказывается возможным говорить о воздействиях на гипофиз через зрительные нервы. Ряд указаний на зависимость фотореакций от содержания гипофизарных гормонов были получены в лаборатории акад. Л. А. Орбели.

В частности, Загорулько и Лебединский показали, что колебания электрических потенциалов кожи лягушки, которые наблюдаются при освещении, оказываются гораздо менее выраженными у гипофизектомированных животных (1935).

Зимкина и Лебединский обнаружили, что световая реакция зрачка лягушки оказывается резко уменьшенной после удаления гипофиза (1945).

В настоящей работе была поставлена задача более детального изучения этого вопроса.

МЕТОДИКА

У лягушки быстро отрезалась голова, глаза энуклеировались и погружались в парафиновые ванночки, наполненные физиологическим раствором. Один глаз оставлялся на свету, другой помещался в темную камеру.

В ходе опытов выяснилось, что энуклеация с тщательной очисткой глазного яблока дает неблагоприятные результаты, так как даже незначительная травма сказывается на течении зрачковых реакций. Поэтому в наших опытах глаза изолировались вместе с окружающими тканями.

Диаметр зрачка измерялся сразу после энуклеации, а затем через каждый час. Зрачки глаз, помещенных в темноту, измерялись в темной комнате при красном свете. Параллельно проводились наблюдения над интактными лягушками.

Глаз интактной лягушки обладает отчетливой реакцией зрачка на свет. У 15 наблюдавшихся лягушек диаметр зрачка сужался с 2.7—3.3 до 2.0—3.0 мм.

Таким образом, разница в величине диаметра зрачка при перемещении животного из темноты на свет и обратно достигает 0.7—0.9 мм. В таблице приведены соответствующие данные.

Течение зрачковых реакций у лягушки довольно медленно. Моментального сужения зрачка не происходит даже при освещении ярким светом.

Небольшое сужение (на 0.2—0.3 мм) отмечается в среднем через 4—6 минут, но максимальное сужение зрачка достигается лишь через

12—17 минут. Расширение зрачков при перемещении в темноту происходит значительно быстрее: зрачки расширяются полностью через 5—7 минут. Световая реакция зрачка изолированного глаза также выражена отчетливо, но имеет меньшие размеры, чем реакция зрачка на свет у живой лягушки.

Непосредственно за энуклеацией происходит расширение зрачка, а затем — сужение. Зрачок глаза, помещенного в темноту, в последующие 2—3 часа несколько расширяется. Просвет зрачка глаза, оставленного на свету, оказывается неизмененным.

На рис. 1 приведены средние данные для интактных лягушек и для изолированного глаза интактных лягушек.

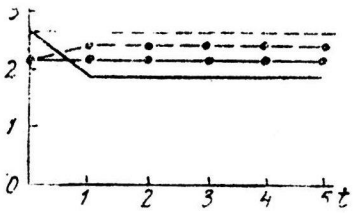

Рис. 1. Изменения диаметра глаза интактной лягушки (сплошная линия и пунктир без точек) и энуклеированного глаза лягушки (сплошная линия и пунктир с точками) в темноте (пунктир) и на свету (сплошная линия). На оси абсцисс дан диаметр зрачка в миллиметрах, на оси ординат — время в часах.

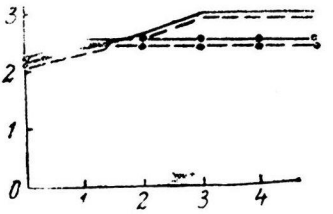

Рис. 2. Изменения диаметра зрачка глаза лягушки после гипофизектомии (сплошная линия и пунктир без точек) и глаза лягушки, энуклеированного после гипофизектомии (сплошная линия и пунктир с точками) на свету (сплошные линии) и в темноте (пунктир). На оси абсцисс дан диаметр зрачка в миллиметрах, на оси ординат — время в часах.

В темноте зрачок энуклеированного глаза шире, чем на свету, но разница не превышает 0.2—0.3 мм. При этом следует отметить, что на фотореакции изолированного глаза сказывается лишь начальное, после энуклеации, освещение; последующие перемещения из света в темноту и наоборот уже не вызывают соответствующих изменений просвета зрачка. Более низкая реактивность зрачка изолированного глаза, кроме изменения химизма тканей переживающего органа, может быть связана с нестойкостью меланофорного гормона, быстро разлагающегося

Таблица

Диаметр зрачков энуклеированных глаз лягушки (в мм) при различном световом режиме и в среде (физиологический раствор) без питуитрина и с питуитрином

Среда	Лягушка	Глаз	Световой режим	Сразу после энуклеации	Через 1 час	Через 2 часа	Через 3 часа
Физиологический раствор	№ 1	прав.	на свету	2.9	2.0	1.9	1.9
		лев.	в темноте	2.9	2.0	2.0	2.0
	№ 2	прав.	на свету	2.4	1.7	1.7	1.7
		лев.	в темноте	2.4	1.8	1.8	1.8
Физиологический раствор с питуитрином	№ 3	прав.	на свету	2.9	2.2	2.0	2.0
		лев.	в темноте	2.9	2.7	2.7	2.7
	№ 4	прав.	на свету	3.0	2.5	2.4	2.4
		лев.	в темноте	3.0	2.9	2.9	2.9

в тканях энуклеированного глаза. Для уяснения этого вопроса были поставлены следующие опыты: в физиологический раствор, в котором находились энуклеированные глаза, добавлялось некоторое количество английского питуитрина.

Реакция зрачка на свет оказалась более выраженной: диаметр зрачка в темноте превосходил диаметр зрачка на свету на 0.5—0.6 мм (см. таблицу).

Однако и при такой постановке опытов последующие перемещения глаз со света в темноту и наоборот не сказывались на величине просвета зрачка. Таким образом, добавление гипофизарного гормона дало отчетливое повышение световой чувствительности глаза.

Следующий ряд опытов был произведен с предварительным удалением гипофиза. Операция влечет за собой резкое изменение как окраски кожи лягушки, так и реакции зрачков.

В течение первых трех часов после гипофизектомии происходит расширение зрачков на 0.5—0.9 мм, причем в равной степени как на свету, так и в темноте. Реакция на свет утрачивается. Перемещения животного из темноты на свет не оказывают влияния на величину зрачков.

Исчезновение зрачковой реакции у гипофизектомированного животного совпадает с отчетливым побледнением у них кожной окраски (в течение первых трех часов после операции).

Можно думать, что под влиянием недостаточного поступления в кровь питуитрина после удаления гипофиза происходит сжатие пигментных клеток не только кожи, но и пигментсодержащих тканей глаза. Вследствие этого резко понижается как общая фоточувствительность, так и светочувствительность глаза, утрачиваются реакции местных сократительных образований. Исчезновение световой реакции после гипофизектомии предположительно можно поставить в связь именно с ограничением циркулирующего в крови меланофорного гормона. С этой точки зрения интересно было количественное определение изменений кожной окраски, для чего был использован черно-белый световой стандарт. Сравнивая тон окраски кожи с интенсивностью окраски наиболее подходящей пластинки стандарта, мы получили возможность определить происходящие изменения с достаточной точностью.

Через 3—4 часа после гипофизектомии окраска кожи лягушки светлела с восьмого-девятого номера стандарта до пятого-шестого.

Медленность, с которой развиваются изменения (на протяжении часов) указывает на то, что происходят они преимущественно в результате гуморальных влияний.

При энуклеации, произведенной непосредственно после удаления гипофиза или в течение первых полутора-двух часов после гипофизектомии, реакция зрачка на свет остается нормальной; различия между фотореакцией зрачка глаза энуклеированного у интактной лягушки и фотореакцией глаза, энуклеированного не позднее двух часов после гипофизектомии, не наблюдается.

Повидимому, в этих случаях запасы меланофорного гормона в тканях еще не истощены к моменту энуклеации. При энуклеации, отставленной от операции гипофизектомии более чем на 2—3 часа, световая реакция зрачка уже не обнаруживается. Зрачки остаются равномерно расширенными (на 0.3—0.4 мм) как на свету, так и в темноте (рис. 2). Очевидно в этой серии опытов энуклеация происходит на фоне уже пониженного содержания в крови меланофорного гормона. К этому времени развивается резкое побледнение окраски кожи лягушки.

Таким образом, отсутствие зрачковой реакции изолированного глаза при условии, что энуклеация произведена три и более часов спустя после гипофизектомии, может считаться вполне закономерным явлением

с точки зрения тесной зависимости зрачковой реакции от количества циркулирующего в крови интермедина.

Предположение о значительной роли меланофорного гормона для световой реакции радужки находит себе подтверждение и в экспериментах с перерезкой зрительных нервов у интактной лягушки.

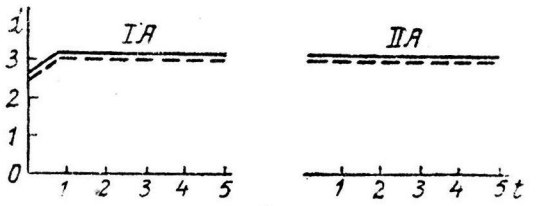

Рис. 3. Изменения диаметра зрачка лягушки после гипофизектомии (*IA*) и дополнительно произведенной перерезки зрительных нервов (*IIA*) на свету (сплошная линия) и в темноте (пунктир). На оси абсцисс — диаметр зрачка в миллиметрах, на оси ординат — время в часах.

В течение первого часа после операции наблюдается слабая реакция зрачка на свет. Разница в ширине зрачка на свету и в темноте не превышает 0.2—0.3 мм, а затем она возрастает до 0.4—0.5 мм (при условии функциональной сохранности гипофиза).

В литературе имеются указания на тормозящее влияние зрительных нервов на гипофизарную секрецию.

Полученные нами данные нужно понимать таким образом, что перерезка зрительных нервов приводит к повышению секреции меланофорного гормона в результате выпадения тормозного влияния этих нервов на гипофиз.

В связи с увеличением количества циркулирующего в крови интермедина повышается фоточувствительность радужки — ее световые реакции становятся живее. Наряду с этим окраска кожи животного становится значительно темнее (на протяжении 2—3 часов после операции животное темнеет с 8-го — 9-го номера светового стандарта до 11-го — 12-го).

Энуклеация непосредственно после перерезки зрительных нервов и в течение первого часа после нее дает такую же картину в отношении зрачковых реакций, как и энуклеация у интактных лягушек.

При энуклеации, произведенной через 2—3 часа после перерезки нервов, сужение зрачков менее значительно, чем это вообще наблюдается на изолированных глазах, световая же реакция отчетливее. Разница на свету и в темноте достигает 0.4 мм.

В случаях, когда операция перерезки зрительных нервов предшествует энуклеации на 4—5 часов, световая реакция радужки оказывается равной световой реакции глаза in situ, т. е. значительно превышает обычную световую реакцию изолированного глаза.

Повышение световой реакции радужки после перерезки зрительных нервов, наблюдаемое с одновременным потемнением кожных покровов, позволяет отнести эти явления за счет повышения содержания в крови интермедина. Перерезка зрительных нервов после предшествующей гипофизектомии не повышает световой чувствительности радужки.

В первые же часы после гипофизектомии световая чувствительность радужки утрачивается, окраска кожи резко бледнеет. Через сутки лягушке производится перерезка зрительных нервов. Никаких дальнейших изменений в окраске кожи и характере зрачковых реакций не наступает (рис. 3).

Таким образом, значение гипофиза (меланофорного гормона) для световой чувствительности является совершенно несомненным.

Механизмы регуляции гипофизарной секреции безусловно не однородны. Развитие эндокринологии за последние десятилетия выявило взаимосвязи гипофиза с другими железами внутренней секреции: щитовидной

и паращитовидными железами, инкреторными элементами поджелудочной железы, корой надпочечников и т. д.

Регуляция секреции интермедина происходит также посредством механизмов, возбуждаемых действием света на сетчатку.

Очень существенная биологическая роль этого механизма выявляется в следующих экспериментах: удаление гипофиза после перерезки зрительных нервов на фоне развившихся соответствующих изменений (слабая фотореакция зрачков, темная окраска кожи) вызывает чрезвычайно быстрое побледнение окраски (на 4—5 номеров стандарта в течение 2—3 часов) и столь же быстрое исчезновение реакции зрачка на свет (рис. 4).

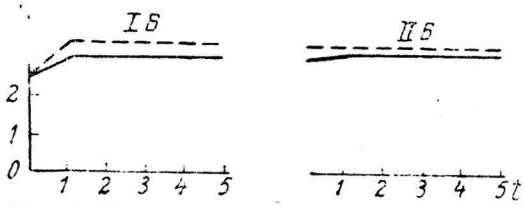

Рис. 4. Изменения диаметра зрачка лягушки после перерезки зрительных нервов (*IБ*) и дополнительно произведенной гипофизектомии (*IIБ*) на свету (сплошная линия) и в темноте (пунктир). На оси абсцисс дан диаметр зрачка в миллиметрах, на оси ординат — время в часах.

ВЫВОДЫ

1. Световая реакция зрачка энуклеированных глаз лягушек отчетливо выражена, но имеет меньшие размеры, чем при исследовании до энуклеации.

2. Предварительная операция гипофизектомии приводит к полному исчезновению световой реакции изолированного глаза.

3. Если операция гипофизектомии произведена не более чем за 3 часа до энуклеации, световая реакция зрачка изолированного глаза сохраняется. Весьма вероятно, что это исчезновение световой реакции совпадает с ограничением количества циркулирующего в крови меланофорного гормона. Этот вывод может быть сделан на том основании, что приблизительно в эти же сроки (3—4 часа) отмечается отчетливое обесцвечивание кожных покровов оперированных животных. При определении цвета по использованному нами черно-белому световому стандарту отмечалось побледнение на 3—4 номера.

4. Как уже указывалось, световая реакция зрачка после энуклеации имеет несколько меньшие размеры. Однако, если энуклеация произведена после предварительной (за 4—5 часов) перерезки зрительных нервов, реакция радужки изолированного глаза на свет оказывается почти равной реакции глаза in situ. Одновременно в этих опытах отмечается потемнение кожи лягушки (на 3—4 номера стандарта) к моменту энуклеации, что подтверждает предположение о роли меланофорного гормона для световой реакции радужки.

5. Эти же опыты позволяют подтвердить имеющиеся в литературе данные о регуляции гипофизарной секреции (меланофорного гормона) посредством зрительного нерва. Подтверждением такой точки зрения служит тот факт, что перерезка зрительных нервов после предшествующей гипофизектомии не повышает световой чувствительности радужки.

6. Таким образом при несомненной роли гипофиза (меланофорный гормон) в регуляции световой чувствительности радужки необходимо признать наличие механизмов, регулирующих размеры секреции этого гормона и возбуждаемых действием света на сетчатку.

7. Следует оттенить существенную биологическую роль этих последних. Операция гипофизектомии, произведенная у лягушек после предварительной перерезки зрительных нервов, вызывает чрезвычайно быстрое побледнение кожи (5—6 номеров в течение 2—3 часов) и столь же быст-

рое исчезновение световой реакции радужки, т. е. реакция на гипофизектомию оказывается более резкой, чем у животных с сохраненными зрительными нервами.

ЛИТЕРАТУРА

Загорулько Л. Т. и А. В. Лебединский, Физиол. журн. СССР, *18*, № 5, 711, 1935.
Зимкина А. М. и А. В. Лебединский, Журн. общей биол., *6*, № 5, 305; 1945.
Хогбен Л. Усп. соврем. биол., № 5, 2, 1936.

ROLE OF THE HYPOPHYSIS IN THE REGULATION OF THE LIGHT-SENSIBILITY OF THE AMPHIBIAN EYE

M. M. Koltzova

Chair of Physiology of the Kirov Military Medical Academy, Leningrad

Summary

1. The response of the pupilla of enucleated eyes of frogs to the action of light is well-marked, but smaller than that before enucleation.

2. Preliminary hypophysectomia leads to total loss of reaction of the enucleated eye to light.

3. When the removal of the hypophysis is performed not more than three hours before the enucleation, the reaction of the enucleated eye to light is retained. It is highly probable that this loss of reaction to light coincides with the diminution of the quantity of melanophore hormone circulating in the blood. This conclusion is reached on the strength of the fact that a marked decoloration of the skin of the operated animals takes place at approximately the same time (3—4 hours after hypophysectomia). The degree of decoloration, according to the black and white standard used by us, attains three to four grades.

4. As already pointed out, the reaction of the pupilla after enucleation is somewhat smaller. However, if the enucleation is performed 4 to 5 hours after transsection of the optic nerves, the reaction of the iris of the isolated eye to light is nearly the same as that of the eye in situ.

In these experiments a darkening of the skin was noted towards the time of enucleation (3 to 4 grades of the standard) this being a confirmation of the role played by the melanophore hormone in the iris reaction to light.

5. The above experiments confirm the data of literature concerning the regulation of the secretory function of the hypophysis (in respect of melanophore hormone) by means of the optic nerve. This is demonstrated by the fact that the transsection of the optic nerves performed after preliminary hypophysectomia does not affect the sensibility of the iris to light.

6. It follows that while, on one hand, the rôle of the pituitary gland (melanophore hormone) in the regulation of pupillary sensibility to light is established beyond question, it is necessary, on the other hand, to recognise the existence of special mechanisms which are stimulated by the action of light upon the retina and which regulate the intensity of secretion of this hormone.

7. The important biological rôle of these mechanisms should be noted. The operation of hypophysectomia, when performed after transsection of the optic nerves, calls forth an extremely rapid decoloration of the skin, attaining 5 to 6 grades of the standard in 2 or 3 hours and an equally rapid disappearance of the iris reaction to light, i. e., the reaction of the skin to hypophysectomia is more expressed in animals with transsected optic nerves.

1946 · ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР · XXXII · № 5
1946 · THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY OF USSR · XXXII · № 5

О ЦЕНТРАЛЬНОМ МЕХАНИЗМЕ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ

СООБЩЕНИЕ III. ФИЗИЧЕСКАЯ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ ПРИ НАГРЕВАНИИ И ОХЛАЖДЕНИИ ЖЕЛУДКА

Т. В. Попова

Лаборатория по изучению газообмена Отдела общей физиологии Ленинградского филиала ВИЭМ [1]

Поступило 19 V 1941

В предыдущих сообщениях (1946) нами была установлена связь между изменением уровня температуры тела и интенсивностью физической терморегуляции как при специфическом динамическом действии пищи, так и при образовании условнорефлекторных связей.

Для более полного исследования соотношений между температурой тела и легочной теплоотдачей была проделана данная часть работы — наблюдение за изменением дыхательного ритма и температурой тела при нагревании, а также охлаждении животного вливанием в желудок теплой и холодной воды.

Данные исследования представляли для нас интерес в связи с имеющимися в литературе разногласиями по поводу значения рефлекторных и гуморальных термических воздействий для развития тех или других терморегуляторных реакций.

Как известно, с одной стороны, имеются работы, которые указывают на преимущественное значение рефлекторных тепловых и холодовых раздражений для терморегуляции (Stern, 1892; Filehne 1910; Liljestrand и Magnus, 1923; Franke и Gessler, 1925; Парин, Полосухин и Черниговский, 1935; Веселкин, 1939). С другой стороны, есть убедительные указания о значении гуморальных термических влияний для деятельности центрального терморегулирующего аппарата не только в остром опыте, но и в физиологических условиях эксперимента (Stern, 1892; Hill, 1921; Синельников и Гугель-Морозова, 1934; Vlček 1937).

МЕТОДИКА

Для данных исследований нами использовались, так же как и в предыдущих экспериментах, собаки с обильным волосяным покровом. Предварительно они были оперированы (фистула желудка) и приучены лежать в камере условных рефлексов в течение нескольких часов.

Опыты ставились натощак, причем у животного тщательно промывался теплой водой (37—38° С) желудок. В камере условных рефлексов, где проводились опыты, поддерживалась температура 22—23° С.

Установка, примененная нами (рис. 1), могла быть использована как для нагревания, так и для охлаждения животного, а также позволяла легко сменить одно из этих воздействий на другое.

---

[1] Работа выполнена до реорганизации Института.

При этом до опыта животному вводился резиновый баллон через фистулу в желудок. В определенный момент эксперимента баллон заполнялся проточной водой желаемой температуры; такой способ исключал влияние всасывания и обеспечивал только термический эффект.

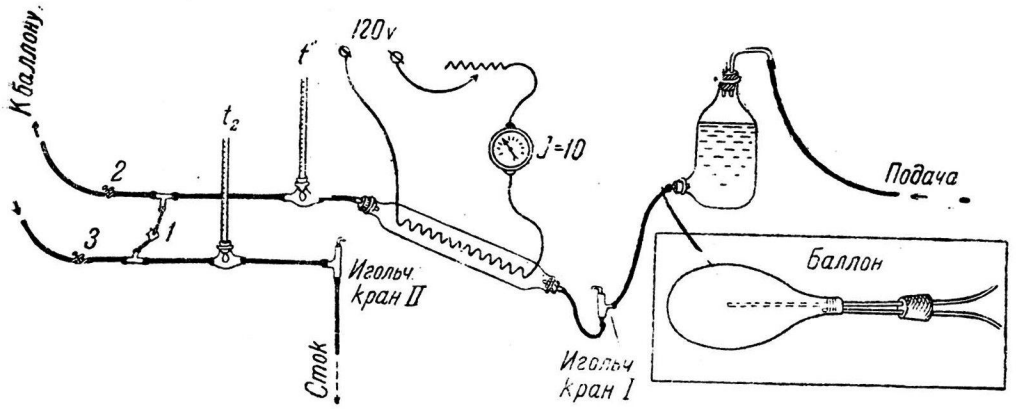

Рис. 1. Схема установки для нагревания и охлаждения животного вливанием в желудок теплой и холодной воды.

Температура подаваемой воды поддерживалась во время опыта постоянной благодаря введению электрической грелки в проточную систему и регулированию силы тока, а также скорости протекания воды. Скорость протекания, а также степень наполнения баллона регулировалась специальными кранами, имевшимися по пути притока и оттока воды.

Вся эта установка вместе с термоэлектрической (для определения ректальной температуры животного) находилась в первом помещении камеры, тогда как животное изолировалось во втором.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Опыты с применением тепла

До применения термических воздействий нами было установлено изменение частоты дыхания и температуры тела в норме за период $2^1/_2$—3 часов. Ритм дыхания равномерен и в течение всего опыта не

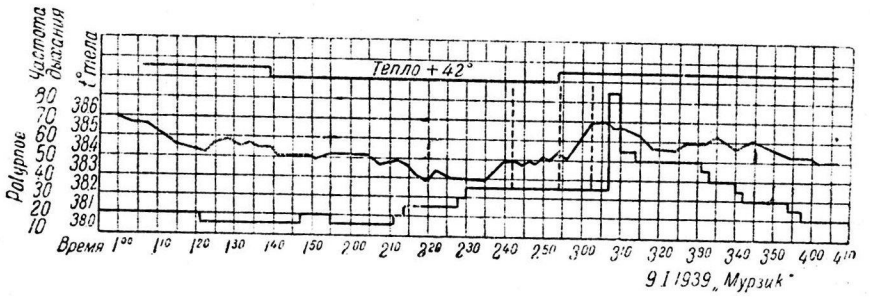

Рис. 2. Влияние «внутреннего» нагревания на температуру тела и дыхание.

превышает 20—25 дыхательных движений в 1 минуту. Температура тела снижается к концу эксперимента на несколько десятых градуса. Polypnoe нет.

Вливание в желудок теплой воды резко изменяет как частоту дыхания, так и температурную кривую (рис. 2).

Такое «внутреннее» нагревание животного сопровождается повышением ректальной температуры, увеличением частоты дыхательных движений и появлением термического polypnoe. Так как в данных опытах мы знаем начало и конец нагревания, а также имеем перед собой картину изменения температурной кривой, то можно проанализировать, с чем же связано появление polypnoe — с рефлекторным действием термического раздражителя или с изменением уровня температуры тела.

На рис. 2 мы видим, что тепловая одышка возникает при нагревании животного не сразу, а только после некоторого повышения его ректальной температуры и даже тогда, когда действие теплового агента было прекращено.

Что касается температуры тела, то она не возрастает немедленно после начала «внутреннего» нагревания животного. В течение довольно длительного времени (до одного часа) уровень температуры остается почти постоянным. Это свидетельствует о том, что в первый период опыта, очевидно, возникает компенсаторное снижение обмена, т. е. химическая терморегуляция (данное предположение подтверждается исследованиями Слонима и Щербаковой, 1938).

При продолжающемся же нагревании животного химическая терморегуляция оказывается недостаточной, и благодаря кумуляции тепла в организме температура тела начинает возрастать.

Результатом такой кумуляции тепла оказывается появление реакции теплоотдачи — polypnoe, что, следовательно, имеет место в том случае, когда химическая терморегуляция оказывается недостаточной и организму угрожает перегревание, вследствие повышения температуры тела.

Все остальные опыты, проведенные в этой серии исследований, подтверждают данное заключение и показывают, что введение рефлекторно-действующего термического раздражителя (начало нагревания) никогда не вызывает polypnoe в том случае, если этот тепловой раздражитель не сопровождается повышением уровня температуры тела.

Прекращение действия теплового раздражителя также не является фактором, «отменяющим» реакцию теплоотдачи. Последняя еще имеет место, пока избыток тепла в организме, кумулированный предыдущим нагреванием, остается.

Появление приступа тепловой одышки (как первого, так и повторных) возникает, таким образом, всегда на фоне некоторого повышения температуры тела.

Каждый приступ polypnoe при этом немедленно снижает уровень температуры тела.

Опыты с охлаждением и последующим применением тепла

Значение повышенного уровня температуры тела для появления термического polypnoe еще более отчетливо видно из опытов, где применению тепла предшествует охлаждение животного.

Один из таких экспериментов представлен на рис. 3.

Вливание в баллон воды, имеющей температуру ниже температуры тела животного, сопровождается отчетливым изменением нормальной температурной кривой.

За 13 минут вливания воды $+14°$ С температура тела снижается на $0.6°$ С и после прекращения охлаждения это падение еще продолжается несколько минут.

Интересно заметить, что в этих опытах оттекающая из баллона вода имеет температуру более высокую, чем температура притекающей воды, в то время как в опытах с нагреванием животного температура

оттекающей воды оказывается ниже притекающей. Тепло, примененное на фоне такого охлаждения, сопровождается резким и значительным противоположным изменением температурной кривой. За 1 час 15 минут температура животного возрастает на 1.0° С и становится выше своей первоначальной величины.

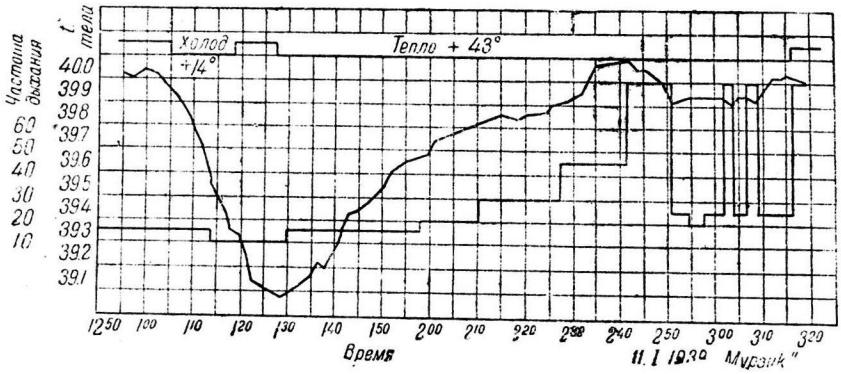

Рис. 3. Влияние нагревания после предварительного охлаждения.

Одновременно с повышением температуры тела при нагревании животного происходит прогрессивное учащение дыхательных движений. При наиболее высоком уровне температуры (40.09° С) возникает первый приступ polypnoe, который в дальнейшем повторяется несколько раз, снижая, как всегда, уровень температуры тела. Здесь отчетливо обнаруживается тот факт, что наличие рефлекторного теплового воздействия не вызывает polypnoe при низком уровне температуры тела. Только через 1 час 13 минут нагревания, когда температура тела достаточно поднялась, появляется реакция теплоотдачи.

Связь между появлением тепловой одышки и повышением температуры тела здесь видна совершенно отчетливо, что полностью исключает предположение о том, что только рефлекторные тепловые воздействия вызывают реакцию теплоотдачи в физиологических условиях регуляции тепла.

Опыты с охлаждением после применения тепла

Последний вариант опытов был следующий: в тот момент, когда при нагревании животного было уже достаточно ясно выражено учащение дыхательных движений, баллон освобождался и затем заполнялся проточной холодной водой. Такая смена термического агента немедленно сказывалась и на температуре тела и на частоте дыхательных движений (рис. 4).

За 25 минут вливания холодной воды (17° С) температура тела снижается с 38.23° до 37.74° С.

Одновременно с этим происходит максимальное снижение легочной теплоотдачи благодаря прогрессирующему замедлению дыхательных движений. Кроме ограничения теплоотдачи, через 20 минут охлаждения (при снижении температуры тела на 0.43° и частоте дыхания 5—10 в 1 минуту) у животного начинается дрожь, т. е. возникает защитная реакция при охлаждении — одно из средств химической регуляции тепла.

Вливание в желудок холодной воды после применения тепла «отменяет», следовательно, неизбежное и всегда наблюдающееся polypnoe при нагревании благодаря снижению температуры тела.

После же прекращения охлаждения уровень ректальной температуры вновь начинает повышаться довольно интенсивно (видимо, благодаря дрожанию животного), что сопровождается в свою очередь увеличением частоты дыхательных движений.

Мы видим, таким образом, следующее.

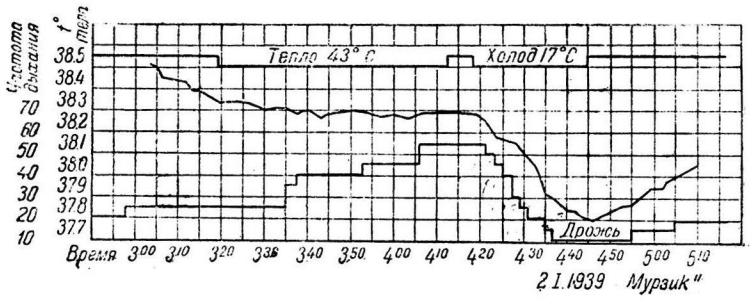

Рис. 4. Охлаждение после применения тепла.

Охлаждение животного в момент, когда должна появиться реакция теплоотдачи — polypnoe, — сопровождается снижением температуры тела и замедлением частоты дыхательных движений. Тепловая одышка уже не возникает.

Снижение температуры тела влечет за собой появление дрожи, т. е., кроме уменьшения легочной теплоотдачи, она сопровождается увеличением продукции тепла.

Связь этих реакций с уровнем температуры тела, таким образом, очевидна.

Возникновение терморегуляторных реакций при «внутреннем» нагревании и охлаждении животного свидетельствует о том, что не только экстрацептивные, но также и интрацептивные термические воздействия регулируют теплообмен. Определенную роль при этом играют небольшие изменения уровня температуры тела.

Данное положение подтверждается опытами Ольнянской и Лидской (1939), получившей измерение обмена при мышечной работе под влиянием интероцептивного термического воздействия — введения в желудок теплой и холодной воды.

Условнорефлекторные изменения температуры тела и частоты дыхательных движений

Изучению влияния коры головного мозга на температуру тела и легочную теплоотдачу посвящено наше II сообщение (1946).

Здесь же мы старались избежать образования условнорефлекторных связей, так как это помешало бы выяснению «безусловного» влияния применяемого нагревания и охлаждения животных (для этой цели мы старались чаще менять характер термических воздействий и последовательность их применения).

Однако в тот период, когда наиболее часто ставились опыты с применением одного тепла, мы пробовали испытать — не произошло ли образование условного рефлекса на тепловой агент.

Так как мы не вводили в данных опытах никакого специального условного раздражителя, то таковым могло явиться механическое раз-

дражение желудка (заполнение баллона водой). Контрольный опыт ставился следующим образом.

Животное помещалось, как всегда, в камеру условных рефлексов. До опытов были произведены все обычные процедуры — промывание желудка, вставление баллона и пр. Опыт также производился обычным путем. Вместо же того, чтобы вливать в баллон теплую воду, последний был, в соответствующий период опыта, заполнен воздухом.

Несмотря на то, что теплового воздействия здесь не могло быть, мы отметили, что в этом случае совершенно отчетливо изменяются и температура тела и дыхательный ритм. Первая повышается на 0.40° в течение 1 часа 30 минут (рис. 5).

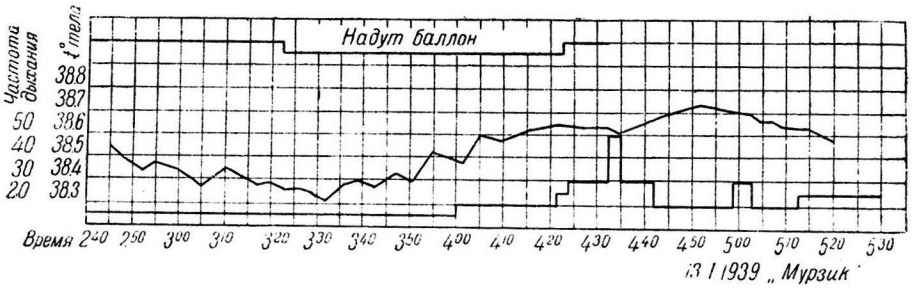

Рис. 5. Условнорефлекторное изменение температуры тела и частоты дыхания.

Интересно, что здесь даже сохранились особенности, наблюдавшиеся при нагревании — повышение температуры тела некоторое время продолжается после того, как баллон полностью освобожден.

Дыхательный ритм здесь также изменяется соответственно изменению температуры. Вместо 20—25 дыхательных движений в 1 минуту, здесь имеется нарастание частоты дыхания до 50.

Полного комплекса условного теплового рефлекса здесь еще нет, так как мы специально и не занимались его выработкой (отсутствует polypnoe), однако имеются ясные изменения, говорящие об образовании временных условных связей на интероцептивный (механический) раздражитель, «связанный» с применением тепла.

Наличие экстрацептивных условных раздражителей здесь полностью исключается, так как баллон всегда вводился глубоко в желудок, и никакого нагревания кожи не могло быть. Кроме того, мы не применяли никаких условных раздражителей в данных экспериментах.

Возможность выработки условного рефлекса на интероцептивный раздражитель убедительно показана Быковым (1935, 1941, 1944), Ивановой, Айрапетьянцем, Булыгиным (1938) и др. Так как в данной работе мы не ставили себе целью образование и изучение этого вида условного теплового рефлекса, то мы сразу же приступили к его угашению. Последнее производилось прекращением теплового воздействия, а также применением небольшого охлаждения (температура воды 33° С) с тем, чтобы, во-первых, получить угашение скорей, во-вторых, попутно проследить действие одного холода на организм.

Даже в этих условиях (несмотря на охлаждение) в первом опыте имеется небольшое условнорефлекторное увеличение частоты дыхания, которое затем пропадает.

Поставленный после трех таких экспериментов контрольный опыт, в котором снова производилось заполнение баллона воздухом, показывает, что произошло полное угасание условного рефлекса: частота дыхания нормальна, температурная кривая несколько снижается, к концу опыта — как в норме.

Такое вынужденное отступление от наших экспериментов, описываемых в данном сообщении, говорит о том, что возможность образования условнорефлекторных связей очень велика. Еще раз необходимо констатировать несомненно существующую кортикальную регуляцию процессов теплообмена в организме.

ВЫВОДЫ

1. Нагревание внутренних стенок желудка путем вливания в него теплой воды (через баллон) сопровождается повышением температуры тела, увеличением частоты дыхательных движений и появлением термического polypnoe.

2. Подобное «внутреннее» охлаждение животного влечет за собой снижение температуры тела, замедление частоты дыхания и, при значительном охлаждении, дрожь — одно из средств химической регуляции тепла.

3. Данные исследования подтверждают выводы, сделанные в I сообщении, о том, что реакция физической терморегуляции (polypnoe) является результатом кумуляции тепла в организме, непосредственным показателем чего служит повышение уровня температуры тела.

4. Наличие или отсутствие рефлекторных термических влияний (нагревания) не определяет появления и прекращения реакции теплоотдачи (polypnoe), если при этом не изменяется уровень температуры тела (повышение — в первом и понижение — во втором случае).

5. Повторные опыты с «внутренним» нагреванием животного сопровождаются образованием условнорефлекторных связей на интероцептивный механический раздражитель, сочетаемый с действием тепла. Наблюдается как условнорефлекторное нарастание температуры тела, так и условнорефлекторное повышение частоты дыхательных движений.

ЛИТЕРАТУРА

Айрапетьянц. Цит. по Гальперину.
Булыгин. Дисс., 1938.
Быков К. М., Пробл. биол. и мед. Сб., посв. Л. С. Штерн, 73, 1985; Архив биол. наук, *61*, № 1, 5 . 1941; Кора головного мозга и внутренние органы, 1944.
Веселкин, Физиол. журн. СССР, *26*, 672, 1939.
Гальперин. Дисс., 1937.
Гальперин и Прибыткова. Опыт исследования нервно-гуморальных связей, 1937.
Иванова. Цит. по К. М. Быкову, 1935.
Ольнянская и Лидская Бюлл. Центр. бальнеол. инст. на Кавказск. минер. водах, № 3, 169, 1939.
Парин, Полосухин и Черниговский, Физиол. журн. СССР, *18*, № 6, 1920; 1935.
Попова, Физиол. журн. СССР, 32, № 2, 1946.
Синельников и Гугель-Морозова, Физиол. журн. СССР, *17*, 353, 1934.
Слоним и Щербакова. Физиол. журн. СССР, *25*, 827, 1938.
Черниговский. Дисс., 1940.
Filehene, Pflüg. Arch., 551, 1910.
Franke u. Gassler, Pflüg. Arch., *207*, 376, 1925.
Hill, J. Physiol., *54*, CXXX, 1921.
Liljestrand u. Magnus, Pflüg. Arch., *193*, 527, 1923.
Stern, Ztschr. f. klin. Med., *20*, 63, 1892.
Vlček, C. R. Soc. Biol., *126*, 637, 1937.

ON THE CENTRAL MECHANISM OF PHYSICAL THERMOREGULATION

III. PHYSICAL THERMOREGULATION IN WARMING AND COOLING OF THE STOMACH

T. V. Popova

The Laboratory for the Study of Gaseous Exchange of the General Physiology Department of the Leningrad Branch of the All-Union Institute of Experimental Medicine

Summary

In addition to the investigations communicated in studies I and II of this work the present investigation was devoted to the study of the connection between changes of body temperature and the intensity of heat loss through the lungs in connection with the „internal" heating and cooling of the animal. The latter was effected by passing through a rubber bulb, introduced into the animal's stomach by means of a fistula, warm (from + 40°C to + 43°C) and cool (from + + 14°C to + 33°C) water.

The data obtained have lead the author to the following conclusions:

1. Heating of the inner walls of the stomach by filling it (through a rubber bulb) with warm water is followed by a rise of body temperature, an increase in the frequency of respiration and the onset of thermal polypnoe.

2. A similarly effected „inner" cooling of the animal results in a fall of body temperature, a decrease in the rate of respiration and — in case of considerable cooling — the onset of shiver which is a means of chemical thermoregulation.

3. The data obtained confirm the conclusions made in study I as regards the fact that the reaction of physical thermoregulation, viz. polypnoe, is the result of heat cumulation in the organism which is directly evidenced by a rise of body temperature.

4. The presence or absence of reflex thermal influences (heating) fails either to bring forth or to interrupt the reaction of heatloss (polypnoe), unless they are accompanied by a change of body temperature (a rise in former case and a fall in the latter).

5. When repeated, the experiments with the „internal" heating of the animal result in the formation of conditioned reflex connections in response to an interoceptive mechanic stimulation combined with thermal action. Both a conditioned reflex rise of body temperature and a conditioned-reflex increase in the rate of respiration are then observed.

1946 · ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР · XXXII · № 5
1946 · THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY OF USSR · XXXII · № 5

ВЛИЯНИЕ НАРКОТИКОВ НА АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

СООБЩЕНИЕ III.[1] ЗНАЧЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ СУБСТРАТА И ЭНЗИМА ДЛЯ ПРОЯВЛЕНИЯ ТОРМОЗЯЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НАРКОТИКОВ НА ХОЛИНЭСТЕРАЗУ

М. Я. Михельсон

Отдел общей физиологии Института экспериментальной медицины Академии Медицинских Наук СССР и Кафедра фармакологии Ленинградского педиатрического института

Поступило 26 I 1946

В одной из прежних работ (Михельсон, 1943a) мы наблюдали сильное торможение активности холинэстеразы различными наркотиками в концентрациях, близких к наркотическим. Опыты ставились по методу Scheiner (1939), при котором активность холинэстеразы определяется по скорости расслабления ацетилхолиновой контрактуры прямой мышцы живота лягушки. Среди испытанных нами наркотиков были первые 5 членов гомологического ряда спиртов. Способность этих же спиртов тормозить гидролиз ацетилхолина кровью была показана еще в 1928 г. Galehr и Plattner. Однако между нашими данными и результатами этих авторов имеется очень существенная разница. Одинаковая степень торможения наблюдалась в опытах Plattner при концентрациях спиртов, приблизительно в 10 раз более высоких, чем в наших опытах (табл. 1).

Таблица 1

Молярные концентрации спиртов, вызывающие торможение активности холинэстеразы на 50%, в опытах, поставленных по методу Plattner и по методу Scheiner

Спирты	Метод Plattner (опыты Galehr и Plattner, 1928)	Метод Scheiner (опыты Михельсон, 1943a)
Метиловый	2.4	0.26
Этиловый	0.8	0.069
Пропиловый	0.4	0.0084
Бутиловый[2]	0.15	0.0076
Амиловый[2]	0.045	0.0037

[1] Первые два сообщения см. в списке литературы (Михельсон, 1941, 1943a). Некоторые материалы настоящей статьи опубликованы в виде предварительного сообщения в «Бюллетене экспериментальной биологии и медицины» (Михельсон, 1943b).

[2] В опытах Михельсона изобутиловый и изоамиловый спирты.

Galehr и Plattner пользовались другой методикой. Чтобы выяснить причину расхождения их данных с нашими, мы поставили серию опытов по их методу.

МЕТОДИКА

Сущность метода Galehr и Plattner (1927) состоит в том, что жидкость, содержащая холинэстеразу, например кровь, находится в течение некоторого времени в контакте с раствором ацетилхолина определенной концентрации при постоянной температуре. Через определенный срок процесс расщепления ацетилхолина останавливается приливанием трихлоруксусной кислоты. Концентрация оставшегося неразрушенным ацетилхолина определяется, после нейтрализации раствора, путем тестирова-

Таблица 2

Определение активности холинэстеразы крови по методу Plattner
(Из протокола опыта от № 61, 26 XI 1940. Температура в термостате 38°С)

	Определения				
	IX	IV	V	VI	III
Взято дефибринированной крови собаки (в мл)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Добавлено дестиллированной воды (в мл)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Добавлено ацетилхолина $1 \cdot 10^{-4}$ (в мл)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Длительность контакта ацетилхолина с кровью (в сек.)	20	25	25	25	30
Добавлено 20%-й трихлоруксусной кислоты (в мл)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
% разрушения ацетилхолина (x)	59	69	67	67	74
Количество ацетилхолина (в %), оставшегося неразрушенным ($a - x$)	41	31	33	33	26
Коэффициент скорости реакции, вычисленный по десятичным логарифмам $K = \frac{1}{t} \lg \frac{a}{a-x}$	0.019	0.020	0.019	0.019	0.020
Коэффициент скорости реакции $K = \frac{1}{t} \ln \frac{a}{a-x}$	0.044	0.046	0.044	0.044	0.046

ния на изолированном сердце лягушки. Последовательность добавления различных веществ видна из приводимого ниже протокола опыта (табл. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Проверка метода

При соблюдении всех условий, которые указаны авторами (с той разницей, что тестирование производилось не только на сердце лягушки, но и на прямой мышце живота лягушки), метод дал удовлетворительные результаты.

Скорость разрушения ацетилхолина изменяется по логарифмической кривой, выражающейся в обычной формуле для коэффициента скорости мономолекулярной реакции:

$$K = \frac{1}{t} \ln \frac{a}{a-x},$$

где t — время реакции в секундах, a — исходное количество субстрата, x — разрушенное количество субстрата.

Примером может служить опыт № 61 от 26 XI 1940 (табл. 2).

При всех определениях коэффициент скорости реакции имеет приблизительно одно и то же значение.

Постоянство коэффициента скорости реакции при различном времени реакции (т. е. при различной длительности контакта ацетилхолина с кровью до момента приливания кислоты) позволило считать, что методика дает достаточную точность.

Результаты проверки данных Galehr и Plattner

В этих условиях были повторены опыты Galehr и Plattner с действием различных спиртов на активность холинэстеразы крови. Для этой цели мы испытывали действие тех концентраций наркотиков, которые, по дан-

Таблица 3

Влияние этилового спирта на активность холинэстеразы крови (Опыт № 62, 28 XI 1940. Температура в термостате 38°С. Последовательность добавления веществ такая же, как в табл. 2, но определения IV и V производятся в присутствии этилового спирта)

	Контрольные определения		Определения в присутствии этилового спирта 0.8 мол./л	
	II	III	IV	V
% разрушения ацетилхолина (x)	58	58	38	38
Количество ацетилхолина (в %), оставшееся неразрушенным ($a-x$)	42	42	62	62
Коэффициент скорости реакции	0.044	0.044	0.023	0.023
% торможения	—	—	47	47

ным этих авторов, вызывают торможение активности холинэстеразы на 40—60%.

Для этилового спирта авторы приводят молярную концентрацию 0.8 М, как вызывающую торможение активности холинэстеразы в пределах от 40 до 60%. В наших опытах получены сходные результаты. Примером может служить опыт № 62 (табл. 3).

Такое же совпадение с данными Galehr и Plattner получилось и для других спиртов (табл. 4).

Несколько меньшая активность четвертого и пятого спиртов в наших опытах по сравнению с опытами Plattner, в соответствии с правилом разветвленных цепей, объясняется, вероятно, тем, что мы пользовались изобутиловым и изоамиловым спиртами, а Plattner — бутиловым и амиловым. Таким образом, при воспроизведении опытов Plattner в его же условиях мы получили те же результаты.

В опытах же, поставленных по методу Scheiner, мы наблюдали такую же степень торможения при концентрациях спиртов в 10 раз меньших. Чем может объясняться это расхождение?

Таблица 4

Торможение холинэстеразы спиртами в опытах Galehr и Plattner и в наших опытах в тех же условиях

Алкоголь	Молярные концентрации	% торможения в опытах Galehr и Plattner (1928)	% торможения в наших опытах
Метиловый	2.4 мол./л	40—60	50
Этиловый	0.8 мол./л	40—60	47
Пропиловый	0.4 мол./л	40—60	45
Бутиловый [1]	0.15 мол./л	40—60	35
Амиловый [1]	0.045 мол./л	40—60	38

Влияние концентрации ацетилхолина на интенсивность угнетающего действия наркотиков на холинэстеразу

Одно из важных различий между методами Scheiner и Plattner состоит в том, что при первом методе концентрации ацетилхолина в растворе, где идет реакция, приблизительно в 100 раз меньше, чем при втором. Мы заподозрили, что именно это различие является причиной расхождений между данными, полученными этими двумя методами. Метод Scheiner, связанный с присутствием живого объекта — мышцы лягушки — в растворе, где происходит гидролиз ацетилхолина, не позволяет широко варьировать концентрации ацетилхолина. Чувствительность прямой мышцы живота лягушки допускает колебания концентрации ацетилхолина только в узких пределах. Метод Plattner тоже требует определенной концентрации субстрата. Однако принцип, положенный в основу этого метода, допускает широкие модификации. Мы разработали способы вести определение скорости гидролиза ацетилхолина при концентрациях его, различающихся между собой в 100 000 раз.

Важно было подобрать адэкватные сроки контакта ацетилхолина с кровью для достижения 50% гидролиза. Правда, коэффициент скорости

[1] В наших опытах изобутиловый и изоамиловый спирты.

реакции может быть вычислен из опыта, в котором разрушилась любая часть исходного количества ацетилхолина, а не обязательно половина его. Однако, в интересах бо́льшей точности, удобнее работать с такими сроками, за которые разрушается около половины исходного количества ацетилхолина.

При малых исходных концентрациях (порядка $1 \cdot 10^{-7}$) ацетилхолин разрушался полностью за несколько секунд в наших опытах. При бо́льших исходных концентрациях (порядка $1 \cdot 10^{-2}$) для разрушения половины исходного количества субстрата требовались десятки минут или часы.

Мы пользовались той же формулой для коэффициента скорости мономолекулярной реакции для того, чтобы вычислить время половинного гидролиза (t 50%) из первых же эмпирических данных для той или иной концентрации ацетилхолина.

Так, при пользовании таблицей десятичных логарифмов,

$$K = \frac{\lg a - \lg (a - x)}{t}; \quad t = \frac{\lg a - \lg (a - x)}{K}.$$

При разрушении половины исходного количества ацетилхолина можно принять $a = 100$ и $x = 50$, откуда:

$$t\,50\% = \frac{\lg 100 - \lg (100 - 50)}{K} = \frac{2 - 1.699}{K} = \frac{0.301}{K}; \quad t\,50\% = \frac{0.3}{K}.$$

Таблица 5

Определение времени половинного гидролиза ацетилхолина (t 50%) при различных исходных концентрациях ацетилхолина
(Опыт № 70, 3 II 1941. Температура в термостате 38°C)

	Исходная концентрация ацетилхолина $2.5 \cdot 10^{-4}$		Исходная концентрация ацетилхолина $2.5 \cdot 10^{-5}$		Исходная концентрация ацетилхолина $2.5 \cdot 10^{-6}$	
	III	IV	V	VI	VII	VIII
Длительность контакта ацетилхолина с кровью (в сек.)	40	120	20	15	15	15
% разрушения ацетилхолина (x)	20	50	50	40	80	80
Количество ацетилхолина (в %), оставшегося неразрушенным ($a - x$)	80	50	50	60	20	20
Коэффициент скорости реакции, вычисленный по десятичным логарифмам $K = \frac{1}{t} \lg \frac{a}{a - x}$	0.0025	0.0025	0.015	0.0148	0.035	0.035
Время половинного гидролиза $t\,50\% = \frac{0.3}{K}$ (в сек.)	120	120	20	20	8.6	8.6

Поэтому, сначала мы испытывали время реакции при данной концентрации ацетилхолина, избранное произвольно, так сказать «наугад», а получив из первого опыта значение коэффициента скорости реакции (K), высчитывали время половинного разрушения ацетилхолина (t 50%) по формуле, проверяя его затем опытным путем.

В качестве примера приводим серию определений в опыте № 70 (табл. 5).

Когда приблизительное время половинного гидролиза (t 50%) для

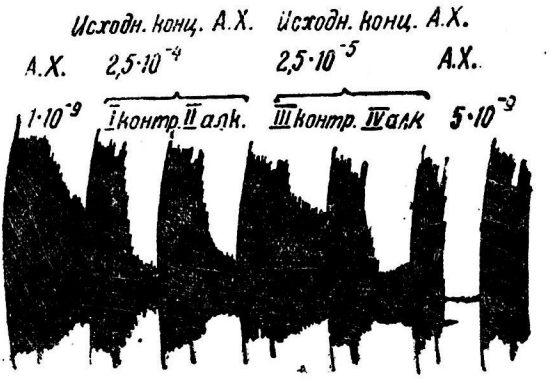

Рис. 1. Зависимость степени торможения этиловым спиртом ферментативного расщепления ацетилхолина от исходной концентрации субстрата. Опыт № 71, 7 II 1941 — определение количества ацетилхолина, оставшегося неразрушенным после контакта с кровью, на изолированном сердце лягушки.

I и II — пробы, в которых исходная концентрация ацетилхолина была $2.5 \cdot 10^{-4}$; никакой разницы между количеством ацетилхолина, сохранившимся в пробе, содержавшей спирт (II) и в контрольной пробе (I), нет. III и IV — пробы, в которых исходная концентрация ацетилхолина составляла $2.5 \cdot 10^{-5}$; в пробе, содержащей спирт (IV), разрушилось гораздо меньше ацетилхолина, чем в контрольной (III). Во всех четырех пробах (I, II, III и IV) разведение ацетилхолина составляло бы $5 \cdot 10^{-9}$, если бы никакого разрушения вообще не произошло. В начале и в конце для сравнения показано действие ацетилхолина в концентрациях $1 \cdot 10^{-9}$ и $5 \cdot 10^{-9}$.

различных исходных концентраций ацетилхолина было найдено, мы произвели несколько серий опытов с наркотиками.

Опыт № 71 показывает значение исходной концентрации ацетилхолина для проявления тормозящего влияния этилового спирта на ход гидролиза. Во всех пробах этой серии концентрация крови, наркотика и все прочие данные оставались одинаковыми. Менялись только исходные концентрации ацетилхолина и в соответствии с этим длительность контакта субстрата и энзима. Результаты видны из приводимого протокола опыта № 71 (табл. 6) и рис. 1.

Результаты опыта № 71 указывают на существование определенной зависимости между исходной концентрацией ацетилхолина и способностью этилового спирта уменьшать скорость гидролиза. Эта зависи-

Таблица 6

Значение исходной концентрации ацетилхолина для проявления тормозящего действия спирта на активность холинэстеразы.
(Опыт № 71, 7 II 1941. Температура в термостате 38°С)

	Исходная концентрация ацетилхолина $2.5 \cdot 10^{-4}$		Исходная концентрация ацетилхолина $2.5 \cdot 10^{-5}$		Исходная концентрация ацетилхолина $2.5 \cdot 10^{-6}$	
	I		III	IV	V	VI
Концентрация этилового спирта (в мол./л) . . .	—	0.8	—	0.8	—	0.8
Длительность контакта ацетилхолина с кровью (в сек.)	180	180	30	30	15	15
% разрушения ацетилхолина (x)	50	55	80	45	80	10
Коэффициент скорости реакции	0.0039	0.0044	0.053	0.021	0.108	0.0069
% торможения	—	0	—	60	—	94

мость была прослежена в нескольких сериях опытов, суммированных в табл. 7.

Таблица 7

Зависимость степени торможения этиловым спиртом ферментативного расщепления ацетилхолина от исходной концентрации ацетилхолина

Концентрация дефибринированной крови собаки (в %)	Концентрация этилового спирта в молях на литр	Исходная концентрация ацетилхолина	% торможения		
			опыт № 71, 7 II 1941	опыт № 73, 18 III 1941	опыт № 14, 27 III 1941
25	0.8	$2.5 \cdot 10^{-3}$	—	0	0
25	0.8	$2.5 \cdot 10^{-4}$	0	26	13
25	0.8	$2.5 \cdot 10^{-5}$	60	87	87
25	0.8	$2.5 \cdot 10^{-6}$	94	100	100
25	0.8	$2.5 \cdot 10^{-7}$	—	100	—

В ходе последующих опытов с наркотиками мы неоднократно пользовались этой зависимостью. Она может быть сформулирована так: в известных пределах (от $1 \cdot 10^{-2}$ до $1 \cdot 10^{-7}$), чем меньше концентрация ацетилхолина, тем сильнее выявляется тормозящее действие наркотиков на процесс его ферментативного гидролиза.

Обнаружение этой закономерности делает понятным, почему Galehr и Plattner могли наблюдать значительное торможение активности холин-

эстеразы только при относительно очень высоких концентрациях наркотиков, — в их опытах конечная концентрация ацетилхолина была очень высока (1 : 40 000). Подобрав оптимальные условия, можно и методом Plattner выявить тормозящее действие наркотиков при гораздо меньших их концентрациях.

Влияние концентрации холинэстеразы на проявление тормозящего действия наркотиков на ее активность

Натолкнувшись на столь определенную зависимость действия наркотиков от концентрации ацетилхолина, естественно было проверить, какую роль в этом процессе играет концентрация холинэстеразы. Попытка решить этот вопрос, пользуясь методом Scheiner, дала отрицательный результат. Но метод Scheiner допускает только очень небольшие

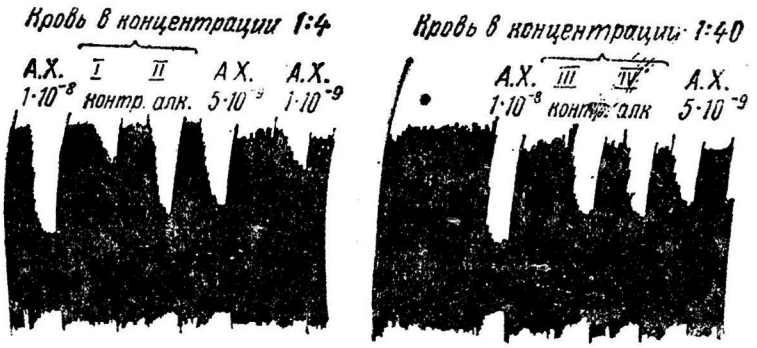

Рис. 2. Зависимость интенсивности торможения этиловым спиртом (0.8 мол./л) гидролиза ацетилхолина от концентрации холинэстеразы. Опыт № 75, 29 III 1941.

I и II — пробы, содержавшие кровь в концентрации 1 : 4; в пробе II, содержавшей алкоголь, разрушилось гораздо меньше ацетилхолина, чем в контрольной пробе I. III и IV — пробы, содержавшие кровь в концентрации 1 : 40; нет никакой разницы между количеством ацетилхолина, сохранившимся в присутствии спирта (IV) и в контроле (III).

вариации в концентрации холинэстеразы, — не более чем десятикратные.

Принцип методики Plattner позволил нам испытать концентрации холинэстеразы, отличающиеся друг от друга в 100 раз. Закономерность действительно была обнаружена и оказалась весьма ясно выраженной.

Чтобы варьировать концентрации холинэстеразы при сохранении всех прочих условий, вместо неразведенной дефибринированной крови употреблялась кровь, разведенная в 10 раз и в 100 раз. Скорость реакции при этом естественно замедлялась во много раз. Оптимальные сроки контакта ацетилхолина с кровью были подобраны так же, как в предыдущих сериях опытов.

Приводим результаты опыта № 75 с различными концентрациями холинэстеразы (табл. 8) и относящийся к этому опыту рис. 2.

Опыт № 75 подтвердил предположение о наличии связи между проявлением тормозящего действия наркотиков и концентрацией холинэстеразы. В табл. 9 приведены результаты нескольких опытов этой серии.

Таблица 8

Значение концентрации холинэстеразы для проявления тормозящего действия спирта на ее активность. (Опыт № 75, 29 III 1941. Температура в термостате 38°C)

	Разведение крови собаки 1:4		Разведение крови собаки 1:40		Разведение крови собаки 1:400	
	I	II	III	IV	V	VI
Концентрация этилового спирта (в мол./л) . . .	—	0.8	—	0.8	—	0.8
Длительность контакта ацетилхолина с кровью .	30 сек.	30 сек.	5 мин.	5 мин.	60 мин.	60 мин.
% разрушения ацетилхолина (x)	80	45	35	35	30	30
Коэффициент скорости реакции	0.053	0.021	0.00143	0.00143	0.000097	0.000097
% торможения	—	61	—	0	—	0

Таблица 9

Зависимость степени торможения этиловым спиртом гидролиза ацетилхолина от концентрации холинэстеразы

Исходная концентрация ацетилхолина	Концентрация дефибринированной крови собаки	% торможения		
		опыт № 75, 29 III 41, концентрация спирта 0.8 мол./л	опыт № 76, 8 IV 41, концентрация спирта 0.8 мол./л	опыт 77, 9 IV 41, концентрация спирта 1.6 мол./л
$2.5 \cdot 10^{-5}$	1:4	61	67	83
$2.5 \cdot 10^{-5}$	1:40	0	0	25
$2.5 \cdot 10^{-5}$	1:400	0	0—7	26

Таким образом, процесс ферментативного расщепления ацетилхолина тормозится тем интенсивнее, чем выше концентрация холинэстеразы.

Объединяя обе закономерности, можно сказать, что интенсивность торможения наркотиками процесса ферментативного расщепления ацетилхолина тем больше:

1) чем ниже концентрация ацетилхолина и

2) чем выше концентрация холинэстеразы в растворе, в котором идет реакция.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

За последние годы ряд авторов опубликовал наблюдения над тормозящим действием наркотиков на активность холинэстеразы: Ahlmark и Kornerup (1939), Heim и Fahr (1940), Михельсон (1941 и 1943а), Genuit и Labenz (1941), Torda (1943).

Зубков (1942) наблюдал небольшое повышение активности холинэстеразы крови собаки, оттекающей от мозга во время хлороформного наркоза. Автор высказывает предположение, что наркотик вытесняет активные группы холинэстеразы мозга с ее коллоидного носителя в кровь и, следовательно, активность холинэстеразы мозга во время наркоза падает. Прямых опытов по определению активности холинэстеразы мозга во время наркоза в работе не приводится. Остальные опыты изложены настолько кратко, что в настоящее время трудно судить о гипотезе Зубкова.

Анализ механизма действия наркотиков на активность холинэстеразы содержится также в работе Heim и Fahr (1940). Авторы наблюдали при малых концентрациях ряда наркотиков увеличение активности эстеразы. В больших концентрациях те же вещества тормозили энзим. Это двухфазное действие авторы объясняют влиянием наркотиков на степень набухания коллоидного белкового носителя холинэстеразы.

В малых концентрациях наркотики, как неэлектролиты, усиливают набухание коллоидов. В молекулярный комплекс коллоида — носителя активной группы фермента — вовлекаются новые молекулы воды (парагидратация). Это приводит к разрыхлению структуры коллоидного носителя и увеличивает поверхность прилипания активных групп, улучшает их разделение. Благодаря этому облегчается соединение активных групп с субстратом. Действие энзима ускоряется. Большие концентрации наркотиков вызывают отбухание коллоидного носителя энзима, уменьшение его поверхности и т. д. В результате активность уменьшается.

Факты Heim и Fahr хорошо укладываются в такую схему. Они наблюдали очень незначительные изменения активности экстеразы в обе стороны. Процент активации или торможения не высчитан в этой работе, но он невелик.

По подсчетам Genuit и Labenz (1941) торможение от наркотических концентраций составляло в опытах Heim и Fahr не более 6%. Такие небольшие изменения легко объяснить воздействием на степень набухания коллоидного носителя энзима.

В работах других авторов, однако, выявлено более сильное торможение. В частности в наших прежних опытах (Михельсон, 1943а) наркотические концентрации тех же наркотиков (спирты) тормозили эстеразу на 50%. Такую сильную степень торможения труднее свести только к действию на коллоидный носитель. Еще бо̀льшие трудности возникают при попытке интерпретировать с этой точки зрения материал, изложенный в настоящем сообщении. Как объяснить значение концентраций энзима и субстрата для выявления тормозящего действия наркотиков?

Мы не видим возможности сделать это, исходя из представлений ний Heim и Fahr о влиянии на набухание носителя энзима.

Зависимость степени торможения активности холинэстеразы наркотиками от концентрации ацетилхолина (табл. 7) можно истолковать как признак конкурентного характера торможения. Ацетилхолин и наркотик конкурируют между собой за холинэстеразу. Чем выше концентрация ацетилхолина, тем слабее проявляется действие второго конкурента — наркотика.

К равновесной системе наркотик—эстераза добавляется ацетилхолин. Чем выше концентрация ацетилхолина, тем быстрее и полнее он вытеснит наркотик с активной поверхности энзима. При очень высоких концентрациях ацетилхолина (порядка $1 \cdot 10^{-2}$) наркотик будет вытеснен почти полностью сразу же по добавлении ацетилхолина, и дальнейший гидролиз пойдет с такой же скоростью, как если бы наркотика вовсе не было. А гидролиз этот будет длительным — порядка десятков минут или часов. Торможение не проявится совсем.

Ацетилхолин, добавленный в очень низкой концентрации (порядка $1 \cdot 10^{-7}$) не сможет вытеснить с поверхности эстеразы сколько-нибудь значительную часть наркотика. Тем более, что весь гидролиз произойдет за несколько секунд. Присутствие наркотика, оккупирующего часть активной поверхности энзима, будет уменьшать скорость гидролиза. Торможение будет сильно выражено.

Аналогичная зависимость от концентрации субстрата обнаружена рядом автором при изучении тормозящего действия на холинэстеразу эзерина, морфина и некоторых других веществ (Bernheim и Bernheim, 1936; Eadie 1941 и 1942; Strauss и Goldstein, 1943; Wright и Sabine, 1943; Krayer, Goldstein и Plachte, 1944 и др.).

На основании этой зависимости указанные авторы делают вывод о конкурентном характере торможения холинэстеразы морфином, физостигмином и простигмином.

Обнаруженная нами зависимость интенсивности торможения эстеразы наркотиками от концентрации энзима (табл. 9) также позволяет рассматривать это торможение как конкурентное. Главное значение имеют сроки реакции. Чем выше скорость гидролиза, тем сильнее проявляется тормозящее действие наркотиков. Этот вывод может быть сделан из обеих зависимостей: от концентрации ацетилхолина и от концентрации холинэстеразы.

Предположение о конкурентном характере торможения холинэстеразы наркотиками не противоречит гипотезе Heim и Fahr, а дополняет ее.

Влияние на степень набухания белкового носителя эстеразы может объяснить небольшие изменения активности фермента и, в частности, увеличение активности. Это влияние проявляется вне определенной зависимости от концентрации субстрата и энзима.

Конкурентное торможение проявляется яснее всего при оптимальных концентрациях субстрата и энзима, и в этих случаях оно является главным фактором, определяющим скорость гидролиза.

Это предположение носит сейчас чисто ориентировочный характер. Сейчас оно сделано в значительной мере по аналогии с действием на холинэстеразу алкалоидов (эзерина, морфина и др.), т. е. веществ, более близких к ацетилхолину по химическому строению и поведению, чем индифферентные наркотики. Анализ механизма обнаруженных нами зависимостей требует новых вариантов опытов. Однако самые факты могут иметь большое значение. В синапсах центральной нервной системы имеются как-раз наиболее оптимальные условия для выявления тормозящего действия наркотиков на холинэстеразу.

Концентрации холинэстеразы в синапсах чрезвычайно высоки (ср. Михельсон, 1945). Концентрации ацетилхолина сравнительно очень низки. Скорость гидролиза измеряется в тысячных долях секунды.

ВЫВОДЫ

Торможение наркотиками активности холинэстеразы выражено тем сильнее:

а) чем ниже исходная концентрация ацетилхолина,

б) чем выше концентрация холинэстеразы в растворе, в котором идет реакция.

Приношу благодарность действительному члену Академии Медицинских Наук проф. К. М. Быкову и проф. В. М. Карасику за постоянный интерес к моей работе и ценные советы.

ЛИТЕРАТУРА

Зубков А. А. Тр. Молотовского мед. инст., *21*, 91, 1942.
Михельсон М. Я., Бюлл. эксп. биол. и мед., *11*, № 3, 230, 1941; Фармакол. и токсикол., *6*, № 5, 49, 1943a; Бюлл. эксп. биол. и мед., *16*, № 4—5, 54, 1943b; Усп. соврем. биол., *20*, № 1, 67, 1945.
Ahlmark A. u. T. G. Kornerup, Scand. Arch. Physiol., *82*, 39, 1939.
Bernheim F. a. M. L. Bernheim, J. Pharmacol. Exp. Therap., *57*, 427, 1936.
Eadie G. S., J. Biol. Chem., *138*, 597, 1941; *146*, 85, 1942.
Gahler O. a. F. Plattner, Pflüg. Arch., *218*, 488, 1927; *220*, 606, 1928.
Genuit H. u. K. Labenz, Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol., *198*, 369, 1941.
Heim F. u. A. Fahr, Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol., *195*, 59, 1940.
Krayer O., A. Goldstein and F. L. Plachte, J. Pharmacol. Exp. Therap., *80*, 8, 1944.
Scheiner H., C. r. Soc. Biol., *130*, No. 8, 752, 1939.
Strauss O. and A. Goldstein, J. Gener. Physiol., *26*, 559, 1943.
Torda C., J. Pharmacol. Exp. Therap., *77*, 50, 1943.
Wright C. I. and G. S. Sabine, J. Pharmacol. Exp. Therap., *78*, 375, 1943.

ACTION OF NARCOTICS ON THE ACTIVITY OF CHOLINE ESTERASE

III. THE ROLE OF CONCENTRATIONS OF SUBSTRATE AND ENZYME IN THE MANIFESTATION OF INHIBITORY ACTION OF NARCOTICS ON THE ACTIVITY OF ENZYMES

M. J. Michelson

The General Physiology Department of the Institute of the Experimental Medicine of the Academy of Medical Sciences and the Pharmacological Laboratory of the Pediatric Medical Institute, Leningrad

Summary

The influence of narcotics on the rate of hydrolysis of acetylcholine by means of the defibrinated dog's blood was studied.

The method of Galehr and Plattner (1927) slightly altered in connection with the problem studied was used.

It has been observed in the experiments with ethyl alcohol that the influence of a narcotic on the rate of hydrolysis depends not only on the concentration of the narcotic but also on those of the substrate and enzyme.

With a constant concentration of the narcotic the degree of inhibition of the choline esterase activity is the higher, the lower the initial acetylcholine concentration, and the higher the choline esterase concentration in the reaction solution.

The common feature of both relationships is that the manifestation of inhibition is the strongest when the rate of hydrolysis of acetylcholine is at its highest.

Various possible mechanisms of the phenomena described are discussed, especially the supposition of a competitive inhibition of the choline esterase activity by the narcotics.

ВЛИЯНИЕ ВЕРАТРИНА НА КАЛИЙНУЮ КОНТРАКТУРУ ПОПЕРЕЧНО-ПОЛОСАТОЙ МЫШЦЫ

П. Е. Дябловл

Кафедра фармакологии Ленинградского педиатрического института

Поступило 15 I 1946

В 1939 г. появилась работа Bacq, в которой была установлена способность вератрина резко повышать контрактуру поперечно-полосатых и гладких мышц, вызываемую катионами калия и других щелочных металлов, а тем самым было выяснено загадочное в течение многих лет влияние вератрина на процессы нервного и мышечного возбуждения.

Насколько мне известно из доступной литературы, наблюдения Bacq и его лаборатории подтверждены лишь работой Harvey (1940).

Основные ниже излагаемые экспериментальные данные были получены зимой 1939/40 г. и доложены в Ленинградском филиале Всесоюзного Общества физиологов, биохимиков и фармакологов в мае 1940 г. Позже они были дополнены опытами по выяснению влияния новокаина и солей кальция на изучаемый феномен.

Опыты ставились в условиях методики почти совпадающей с описанной в работе Bacq. Изолированная прямая мышца живота лягушки помещалась в небольшую стеклянную воронку с 20 см³ рингеровского раствора следующего состава: NaCl 6.0, $CaCl_2$ 0.1, KCl 0.075, $NaHCO_3$ 0.1, воды дестиллированной 1000.0. Воронка имела отводящую резиновую трубку, быстро удалявшую сменяемый рингеровский раствор. Раствор подвергался постоянной аэрации через небольшое отверстие в полом стеклянном крючке, к которому прикреплялась мышца. Мышца выдерживалась без воздействия 2—3 часа, после чего устанавливались пороговые концентрации хлористого калия, вызывающие контрактуру.

Реактивность мышцы к ионам калия колебалась в довольно широких пределах: 0.015%-й раствор KCl на одном и том же препарате вызывал сокращение высотой от 1.5 до 6 мм, 0.025%-й раствор KCl на другом препарате то не давал эффекта (9 случаев из 16), то вызывал сокращение с амплитудой до 10 (7 случаев). Концентрацией KCl, дававшей в наших опытах постоянный эффект, являлись — 0.05%, что совпадает с данными Bacq. После нахождения подходящей концентрации KCl рингеровский раствор сменялся на вератринизированный и через 10 минут вновь испытывалась найденная концентрация KCl.

Вератринизация мышцы вела к резкому повышению высоты сокращения, превышающей контрольную в 20—30 раз. Вератрин в концентрации 1 : 1 миллион сенсибилизировал мышцу к ионам калия в 61 опыте из 63 (96%). Эффект сенсибилизации обнаружен и при вдвое меньших по сравнению с рекомендуемыми Bacq концентрациях хлористого калия (0.025%), т. е. при таких концентрациях, на которые мышца без вератрина или не реагирует совсем или реагирует очень слабо. При вератринизации калийная контрактура может быть, следовательно, выявлена даже при таких концентрациях калия, которые лежат ниже порога для нормальной невератринизированной мышцы. Эти отношения очень ясно

иллюстрируются приводимыми миограммами (рис. 1 и 2). Поскольку отдельные миограммы записывались на остановленном кимографе, они дают представление лишь об амплитуде мышечного сокращения при калийной контрактуре.

Эти опыты были дополнены другими, в которых, как это делал и Bacq, реакция мышцы на ионы калия в норме и после вератринизации изучалась в ее зависимости от содержания или отсутствия кальция

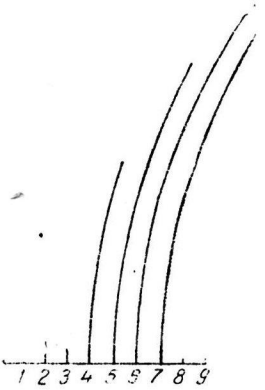

Рис. 1. Опыт 26 II 1940 г. Сокращение прямой мышцы живота лягушки под влиянием 0.025 % (1) и 0.05% (2—9) KCl. *1, 2, 3* — до вератринизации; *4, 5, 6, 7* — во время вератринизации; *8, 9* — после отмывания вератрина (концентрация вератрина 1 : 1 миллион).

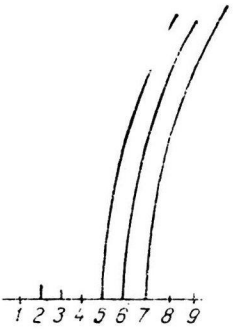

Рис. 2. Опыт 22 II 1940. Сокращение прямой мышцы живота лягушки под влиянием 0.025%-го KCl. *1, 2, 3, 4* — до вератринизации; *5, 6, 7* во время вератринизации; *8, 9* — после отмывания вератрина (концентрация вератрина 1 : 1 миллион).

в рингеровской жидкости. При отсутствии кальция в рингеровском растворе высота сокращения мышцы от калия резко повышалась. Увеличение содержания кальция в рингеровском растворе вдвое и втрое против нормального содержания его (0.01 %) понижало высоту сокращения от калия как у нормальной, так и у вератринизированной мышцы (рис. 3 и 4).

Кроме того, был испытан новокаин, который, по данным Riesser и Neuschloss, 1922, способен предупреждать и подавлять как калорийную, так и вератриновую контрактуру. Концентрации новокаина, испытанные цитированными авторами, составляли 1 : 1000—2000. Оказалось, что и значительно меньшие концентрации (1 : 50 000) могут снижать высоту сокращения (рис. 5).

Таким образом, феномен, описанный Bacq, легко воспроизводим в названных им условиях опыта, и вератриновая сенсибилизация к ионам калия может быть подавлена как неорганическими (кальций), так и органическими (новокаин) основаниями, способными снижать калийный эффект. С фармакологической точки зрения феномен Bacq (обнаруженный им не только под влиянием вератрина, но также аконитина и дельфинина), представляет существенный интерес потому, что, наряду с этими алкалоидами, повышающими калийный эффект, известны алкалоиды, которые, наоборот, снижают его. Сюда относятся атропин, платифиллин, эфедрин и ряд агентов алкалоидо-подобной природы, как, напр.,

новокаин, кардиазол и корамин, исследованные в нашей лаборатории в отношении их способности снижать токсическое действие ионов калия на сердечную деятельность (Мещерская, 1940). Поскольку ионы калия, являющиеся основными неорганическими катионами клетки, играют в животном организме исключительную роль в процессах возбуждения,

Рис. 3. Опыт 17 IX 1940. Сокращение прямой мышцы живота лягушки под влиянием 0.025%-го KCl. *1, 4, 5, 6*— в рингеровском растворе с содержанием 0.01% $CaCl_2$; *2, 3, 7*— в рингеровском растворе без $CaCl_2$.

Рис. 4. Опыт 1 X 1940. Сокращение прямой мышцы живота лягушки под влиянием 0.025%KCl. *1, 5*— в рингеровском растворе обычном (0.01% $CaCl_2$); *2, 6*—в рингеровском растворе вератринизированном (1:500 000); 3 — в рингеровском растворе с содержанием 0.03% $CaCl_2$; *4*—в рингеровском растворе вератринизированном с0.03% $CaCl_2$.

Рис. 5. Опыт 12 IX 1940. Сокращение прямой мышцы живота лягушки под влиянием 05% KCl. *1*— до новокаинизации; *2, 4*— во время новокаинизации; *3*— во время вератринизации (1 : 1 миллион), (концентрация новокаина 1 : 50 000).

а в растительном организме оказывают существенное влияние на основные процессы органического синтеза, конкурентные отношения между ионами калия и органическими катионами должны, по мнению В. М. Карасика, лежать в основе регулирующего влияния органических катионов на названные процессы.

РЕЗЮМЕ

В работе подтверждены данные Bacq о сенсибилизации прямой мышцы живота к ионам калия под влиянием вератрина. Вератрин 1 : 1 миллион способствует возникновению контрактуры при действии на мышцу подпороговых концентраций ионов калия. Эта контрактура отличается не только длительностью, но и амплитудой, что предположительно может объясняться большим содержанием в мышце тонических волокон. В статье обращается внимание на то, что среди алкалоидов и веществ сходного с ними строения имеются не только агенты, повышающие реактивность к ионам калия, но и такие, которые снижают эту реактивность. Из последних в работе испытан новокаин. Такие отношения дают право считать, что органические катионы могут существенно влиять на физиологические эффекты неорганических катионов.

ЛИТЕРАТУРА

Мейер Г. и Р. Готлиб, Экспер. фармакол., *2*, 143, 1941.
Мещерская К. А., Бюлл. экспер. биол. и медиц., *9*, № 1 и № 6, 1940.
Bacq L. M., Arch. int. d. pharmacol. et d. therap., *58*, № 1, 59, 1939.
Bacq L. M. et M. Goffart, Arch. Int. d. physiol., *49*, f. 2, 189, 1939.
Harvey A. M., J. Pharmacol. a. Exp. Therap., *68*, № 4, 494, 1940.
Riesser, O. u. S. M. Neuschloss, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., *92*, 265, 1922.

ACTION OF VERATRINE UPON THE POTASSIUM CONTRACTURE OF STRIATED MUSCLE

P. E. Diablova

The Chair of Pharmacology of the Leningrad Pediatric Institute

Summary

The author's experiments confirm Bacq's data concerning the sensitisation of the rectus abdominis muscle of the frog to potassium ions under the influence of veratrine. In the presence of veratrine in concentrations of 1 : 1 million, the muscle contracts in response to sub-threshold concentrations of potassium ions. This contracture is of considerble duration and height, possibly owing to the great number of tonic fibres in the muscle. Attention is drawn to the existence, among alkaloids and substances with alkaloid-like structure, not only of agents increasing the reactivity to potassium ions, but also of agents capable of lowering this reactivity. Among the latter the author has investigated novocaine. This relationship permits to draw the conclusion that organic cations can seriously affect the physiological action of inorganic cations.

1946 · ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР · XXXII · № 5
1946 · THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY OF USSR · XXXII · № 5

СОДЕРЖАНИЕ СЕРЫ В ВОЛОСАХ

К. С. Косяков

(Москва)

Поступило 6 I 1946

Если рассматривать кератиновые придатки кожи, как своеобразные продукты элиминации, если считать кератин особого рода экскретом, остающимся, в отличие от других экскретов, в длительной связи с организмом, можно ожидать, что изменения в обмене веществ скажутся и на составе кератина. При таком взгляде на кератиновые образования представляет большой интерес изучение на массовом материале их химического состава, с учетом физиологического и патологического состояния организма.

Наши работы, проводимые с 1926 г., посвящены лишь одному компоненту кератина — сере — и охватывают материал в 2500 образцов волос, шерсти и перьев. Мы могли обнаружить ряд закономерностей на материале, охватывающем более 5000 анализов, благодаря применению своей методики, позволяющей быстро получить представление о содержании серы в кератине.

В первое время мы пользовались определением серы в щелочных растворах волос путем вытеснения в кислотной среде сероводорода, образовавшегося из цистина. О количестве сероводорода можно было судить по интенсивности обесцвечивания метиленовой сини. Однако, уже с 1929 г. мы перешли к иодометрическому методу определения сульфидной серы, дающему цифровое выражение результатам анализа. К сожалению, проверявшие нас авторы продолжали пользоваться менее удобным первым вариантом нашей методики, правда, подчас пытаясь несколько модифицировать ее (Piepenborn. 1931; Афанасьевский, 1934). Сущность второго варианта нашей методики сводится к растворению 10 мг кератинового образования в кипящей едкой щелочи, с последующим введением полученного раствора в подкисленный титрованный раствор иода. Выделяющийся при этом сероводород связывается с иодом, избыток коего оттитровывается н/100 гипосульфитом. Ряд специально поставленных исследований позволяет считать иодометрическую методику вполне пригодной для исследования волос, так как точность ее не ниже точности других микрометодов биологической химии. Так, при параллельных исследованиях одного и того же образца мы получаем расхождения, не превышающие 3%; следовательно, при определении количества сероводородной серы, образующейся при гидролизе кератина в количестве 2.5—3.0%, мы получаем максимум различий в параллельных пробах 0.07—0.08%, и, следовательно, такие различия как 2.45% и 2.55%, отличающиеся друг от друга на 4%, являются различиями, выходящими за предел погрешности техники.

Установлено, что количество образующейся при растворении кератина сульфидной серы пропорционально времени кипячения и количеству взятой щелочи, поэтому для получения сравнимых результатов надо пользоваться однообразной техникой растворения исследуемого образца.

Чтобы показать пригодность нашей методики для установления закономерностей в содержании общей и цистинной серы кератина, мы поставили ряд исследований волос. К этому нас побудило то обстоятельство, что иодометрически определяется не вся сера кератина, а лишь

известная ее часть, отщепляющаяся при растворении волос в щелочи. Надо было показать, что, при одной и той же технике исследования, закономерности, обнаруживаемые классическими методами исследования серы кератина, совпадают с закономерностями, открываемыми иодометрически.

Мы воспользовались обнаруженной нами еще в 1928 г. и подтвержденной рядом авторов закономерностью — половыми различиями в составе волос. В свое время методом с метиленовой синью и иодометрически мы установили, что можно отличить пол по волосам, так как мужские волосы содержат серы больше, чем женские. Взято было 22 женских и 20 мужских образцов волос и параллельно исследованы тремя методами:

1) общая сера, весовым методом Benedict,

2) цистин — колориметрически по Folin и Marenzi,

3) сера отщепляемая в виде K_2S иодометрически, по нашей методике (растворение 10 мг волос производилось при 45-секундном кипячении навески в 0.2 мл 10% KOH с последующим разведением водой до 10 мл; 1 мл этого раствора вводился в 2 мл подкисленного 0.01 н. раствора иода и оттитровывался 0.01 н. гипосульфитом).

Полученные результаты представлены на табл. 1.

Таблица 1

Различные формы серы в волосах здоровых людей

Элементы вариационного ряда	Женщины N = 22					Мужчины N = 20				
	сера общая (%)	сера цистинная (%)	цистин (%)	сера сульфидная	сера сульфидная (в % к общей)	сера общая (%)	сера цистинная (%)	цистин (%)	сера сульфидная	сера сульфидная (в % к общей)
V_{min}	3.25	3.25	12.2	1.99	56	3.43	3.41	12.8	2.01	56
V_{max} . . .	3.98	3.91	14.7	2.46	67	4.55	4.42	16.5	2.62	67
M	3.60	3.54	13.29	2.21	61.0	3.92	3.85	14.43	2.37	60.6
$\sigma \pm$	0.23	0.23	0.8	0.13	4.05	0.36	0.3	1.17	0.15	6.9
$m \pm$ . . .	0.05	0.05	0.17	0.03	0.86	0.8	0.07	0.26	0.03	1.54

Как видно из табл. 1, мы обнаружили, что количества серы общей и цистинной почти полностью совпадают. Эти данные сходятся с данными Rimington (1931), Barrit (1931) и Стахеевой-Каверзневой и Гаврилова (1937). Обнаружены также и половые различия: волосы мужские содержат в среднем на 8.8% больше общей и на 9% больше цистинной серы, чем женские. Иодометрически определяемой серы оказалось на 7.7% больше в мужских волосах. При этом в среднем как в мужских, так и в женских волосах сероводородная сера составляет при данной технике приготовления волосяных растворов 61% общей серы; следова-

тельно, полученные различия зависят не от разной развариваемости волос, а от того, что волосы мужские отличаются от женских бо́льшим содержанием всех трех видов исследованной серы. Половые различия для всех трех видов серы не являются случайностью, а относятся к несомненным биологическим закономерностям, что явствует из рассмотрения элементов вариационного ряда. Половые различия больше утроенной средней ошибки рядов, что является критерием достоверности найденных различий. Помимо этих анализов, нами произведено исследование всех трех видов серы и на других объектах, как, например, в шерсти собак, в различных участках щетины свиней и прядей женских волос (для сравнения содержания серы в отрезках, росших в период беременности и до нее). Все эти исследования позволяют утверждать, что различия в содержании серы общей или цистинной, обнаруженные трудоемкими методами исследования, требующими к тому же больших количеств материала (500—1000 мг), могут быть обнаружены и нашей методикой. Ее преимущества заключаются в том, что исследование отнимает мало времени и требует всего 10 мг материала. Это последнее обстоятельство имеет большое значение, позволяя исследовать пряди волос динамически, по длине. Мы не будем подробно останавливаться на результатах наших разнообразных исследований, произведенных этой методикой, так как они опубликованы в ряде работ. С несомненностью можно считать установленным наличие полового диморфизма человеческих волос. Определение пола по волосам, нашим методом возможно (хотя мы и не склонны придавать этому абсолютного значения) для целей экспертизы. Кривые вариационных рядов мужского и женского частично находят друг на друга.

Наши данные подтверждены рядом авторов. В табл. 2 представлены сводные результаты этих исследований.

Таблица 2

Число случаев	% возможности определения пола	Автор, год
230	91	Косяков, 1928
25	72	Серебрянников, 1928
200	91	Яцевич, 1930
117	96	Корнилов, 1930
230	80	Scatamacchia, 1936
100	95	Афанасьевский, 1934
55	93	Барченко, 1936
84	90	Sakiya, 1937
Итого . . 1041	89.1	

Мы считали практически интересными динамические исследования волос по участкам, соответствующим тем или иным периодам в жизни организма. Это позволяет подойти к динамике обмена, который при этом может быть изучен ретроспективно, при однократном взятии пробы. Длинная прядь женских волос, разрезанная на участки по сантиметру длиной, позволяет углубиться в историю серного обмена за многие месяцы, так как в среднем волос растет со скоростью 1 см в месяц. Важным является то, что определенное содержание серы в кератине, фиксировано прочно. Если обмен изменился так, что кератин, вырабаты-

ваемый организмом, содержит больше серы, то это большее количество серы мы обнаружим лишь в том участке волоса, который рос в период измененного обмена веществ. Ни до этого, ни после мы не обнаружим измененного содержания серы. Эта особенность позволяет диагностировать беременность по повышению содержания серы в том отрезке, который рос в этот период. Через месяц после начала беременности ближайшие к коже 8—10 мм волоса будут содержать больше серы, чем более периферические участки его.

Эта закономерность также подтверждена рядом авторов, проверявших наши данные.

Таблица 3 иллюстрирует это.

Таблица 3

Число случаев	% правильного диагноза беременности	Автор
300	96	Афанасьевский
68	95	Скачек
77	88	Барченко
220	96	Луцкая
97	89	Слапак
125	98	Барякович и сотр.
Итого . . 887	93.66	

Наши исследования на сельскохозяйственных животных, произведенные совместно с Ивановой и Татарко (1940), показали возможность диагносцирования супоросности у свиней. Закономерность тут обратна тому, что имеет место у человека: сера в щетине во время супоросности уменьшается. Интересные данные получены нами при изучении волос эндокринных больных и больных злокачественными новообразованиями (1938b, 1939). Удалось обнаружить характерные изменения при ряде патологических состояний и проследить развитие их по динамике состава волос.

Возникает вопрос, откуда поступает сера в кератин? Рядом авторов (Садиков; Giroud et Bulliard, 1928; Joyet-Lavergne, 1931) высказано предположение о том, что источником цистинной серы кератина является глютатион. Сопоставление наших исследований кератина с исследова-

Таблица

Объект исследования	Коэфф. общего глютатиона		Коэфф. восстановленного глютатиона	
	Эритроциты		Эритроциты	
	мужск. пол	женск. пол	мужск. пол	женск. пол
Человек	9.3	11.7	8.4	8.8
Собака	9.7	9.2	9.1	6.9

ниями других авторов, относящимися к глютатиону крови, привело к предположению, что содержание серы кератина отображает уровень глютатионного обмена. Для решения этого вопроса мы поставили ряд экспериментов. Имея большой опыт в исследовании волос, мы решили сперва получить собственные данные о половых различиях в глютатионе. Для этого исследовался методом Woodward и Fray общий и восстановленный глютатион у здоровых людей (13 мужчин и 12 женщин) и собак (16 самцов и 16 самок), определялось число эритроцитов, высчитывался коэффициент Gabbe, дающий представление о содержании глютатиона в эритроците. Результаты этих исследований представлены в табл. 4.

Как видно из таблицы, закономерности, описанные в литературе, подтверждаются: и у человека и у собак имеются половые различия в глютатионе, причем эти различия у собак и человека обратны, как обратны они закономерностям в содержании серы волос.

Кроме этих опытов, были поставлены следующие исследования на 9 кошках. Животным выстригали участок спинки и в течение 40—

Таблица 5

№№ по порядку	Коэффициент Gabbe, средний из 12—15 определений	% серы волос	По сравнению с кошкой № 1	
			коэффициент Gabbe, растет (в %)	содержание серы в волосах падает (в %)
1	5.0	2.36	—	—
2	5.1	2.28	2	3
3	5.4	2.08	8	12
4	5.6	2.08	12	12
5	5.9	2.03	18	14
6	6.0	2.04	20	14
7	6.3	2.04	26	14
8	6.9	1.92	35	19
9	7.1	1.73	42	26

—45 дней 12—15 раз определяли глютатион и количество эритроцитов в крови. За это время выстриженный участок кожи обрастал новой шерстью, которая подвергалась исследованию иодометрической методикой. Результаты этих опытов представлены в табл. 5.

Материал в таблице расположен в порядке увеличения коэффициента Gabbe. Соответствующие этим коэффициентам анализы серы волос дают закономерность обратного порядка — постепенное уменьшение серы волос от 1-й к 9-й кошке. Правая половина таблицы показывает эти соотношения, выраженные в процентах изменений по отношению к показателям кошки № 1. Эта серия опытов подтверждает путем исследования глютатиона крови и серы волос на одном и том же индивидууме вышеописанные закономерности, обнаруженные сравнением этих же показателей на разных индивидуумах.

Опыты с кастрацией и гипертиреоидизацией также подтверждают сопряженность процессов роста глютатиона в крови и падения серы в волосах (и обратно).

Схема постановки опытов следующая: повторно (5—6 раз) с промежутком в 3—5 дней исследуется глютатион и эритроциты, определяется

сера в шерсти, выросшей за это время. Затем производится кастрация или кормление сухой щитовидной железой, в течение 30—40 дней. За этот период также повторно 6—7 раз определяется глютатион крови, сосчитываются эритроциты и анализируется состав волос, выросших за это время на предварительно остриженном участке.

В одном из опытов с кастрацией мы получили рост коэффициента Gabbe на 6% и падение содержания серы в волосах на 5.5%, в другом опыте соответственно рост коэффициента на 23% и падение содержания серы на 8%.

В этом случае повторные обследования, произведенные через 2 месяца (в течение 67 дней шестикратное взятие крови и анализ отросшей за это время шерсти), показали падение коэффициента Gabbe на 7% и рост содержания серы в волосах на 13%.

Опыты с кормлением щитовидной железой дали: один — рост коэффициента Gabbe на 15% и падение содержания серы на 13%, другой — рост коэффициента Gabbe на 14% и падение содержания серы на 11%.

Таким образом и эти данные гармонируют с остальными исследованиями, посвященными уяснению связи между глютатионом крови и серой волос.

РЕЗЮМЕ

Все вышеизложенное позволяет следующим образом резюмировать наши исследования, дополняющие ряд предыдущих опубликованных работ.

1. Иодометрическая методика исследования серы, применяемая нами, определяет около 60% цистинной серы кератина.

2. Различия в содержании серы, обнаруживаемые при сравнении ряда образцов волос или других кератиновых кожных придатков, взятых от разных объектов или от одного объекта в различные отрезки времени, так же как и различия между отдельными отрезками волосяной пряди, в случае обнаружения их иодометрической методикой, обнаруживаются также весовым методом исследования общей серы и колориметрическим методом определения цистина.

3. Иодометрическое определение серы позволяет достаточно точно и быстро исследовать при наличии небольшой навески материала динамику состава волос, направленность и интенсивность имеющихся изменений.

4. Можно предполагать, что сера цистина, входящего в состав молекулы кератина, поступает туда из глютатиона и что кератин, следовательно, является продуктом, в составе которого элиминируется выбывающий из динамики обмена веществ глютатион.

5. Представление о волосе как о части целого организма, отражающей некоторые стороны обмена веществ этого организма, представление о кератине как о продукте элиминации делают волос своеобразным и достойным медицинского лабораторного исследования объектом, а биохимию кератина и кератиновых кожных придатков — интересной теоретически и практически главой биохимии.

ЛИТЕРАТУРА

Афанасьевский К. М., Акуш. и гинекол., № 6, 1934.
Барченко И. Л., Праци молодых учених Киевск. мед. инст., 1936.
Корнилов И. И., Суд.-мед. эксперт., № 14, 1930.
Косяков К. С., Акуш. и гинекол., № 1, 1936; № 7/8, 1938a; Пробл. эндокринол., № 2, 1938b; Бюлл. экспер. биол. и мед., *7*, № 5, 1939; Бюлл. экспер. биол. и мед., *9*, № 6, 1940.
Косяков К. С., Л. А. Иванова и Т. Татарко, Бюлл. экспер. биол. и мед., *9*, № 2—3, 1940; Докл. Всес. Акад. с/х. наук им. В. И. Ленина, №№ 21—22, 1939.
Луцкая С. Г., Тр. Азово-Черномор. краев. Научно-исслед. инст. охр. мат. и младен.; № 7, 1937.
Серебрянников П., Суд.-мед. эксперт., № 10, 1928.
Скачек Е. К., Тр. I Краснодарской клинич. больн., № 7, 1936.
Слапак Е. И., Доклад на конфер. I комгоспиталя (Москва), 19 VI 1938.
Стахеева-Каверзнева Е. Д. и Н. И. Гаврилов, Биохим., *2*, № 1, 1937.
Яцевич З. А., Врачебн. газ., № 13—14, 1930.
Barrit J., Biochem. J., *24*, 1930; *25*, 1931.
Barjaktorovič S., E. Browarski и K. Popovič, Med. Prege, 10, 106, 1935; реф.: Ber. Gynäkol., 30, *570*, 1935.
Giroud, A. et H. Bulliard, C. r. soc. biol., *98*, 500, 1928.
Joyet-Lavergne. La Physico-Chimie de la Sexualité. Edit. Protoplasmamonographien, 1931.
Piepenborn J., Z. exper. Med., *76*, 3—4, 1931.
Rimington C., Biochem. J., *25*, 1931.
Sakiya Akiyro, J. Orient. Med., *26*, 5, 1937.
Scatamacchia E., реф.: Zbltt. ges. Gerichtl. Med., *26*, 1936.

ON THE CONTENT OF SULPHUR IN HAIR

K. S. Kossiakov

(Moscow)

Summary

1. The iodometric method used by us for the estimation of sulphur, permits to determine approximately 60 per cent of the cystine sulphur in keratine.

2. The varying contents of sulphur in different samples of hair and other keratone formations of the skin, taken either from one or from several individuals at different periods, or from different parts of the same tress of hair, after being established by means of the iodometric method, were also found by means of the weight method of determining total sulphur and by means of the colorimetric estimation of cystine.

3. The iodometric determination of sulphur permits to investigate the dynamic composition of hair, the direction of the changes of this composition, and the intensity of these changes with sufficient rapidity and exactitude on a small portion of material.

4. It is suggested that the cystine sulphur forming a component part of keratine is derived from glutathion, and consequently that keratine is a metabolic-product of elimination of glutathion.

5. The conception of hair as a part of the integral organism in which certain aspects of the metabolism of this organism are reflected, and of keratine as a product of elimination, draws our attention to hair as an object worthy of laboratory investigation and to the biochemistry of keratine and of the keratine formations of the skin as a theoretically and practically important branch of biochemistry.

1946 · ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР · XXXII · № 5
1946 · THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY OF USSR · XXXII · № 5

МОДИФИКАЦИЯ БАЛАНСНОГО УСИЛИТЕЛЯ К СТРУННОМУ ГАЛЬВАНОМЕТРУ [1]

Ф. Ф. Гетман

Лаборатория авиационной медицины Кафедры физиологии Военно-медицинской Академии Красной Армии им. С. М. Кирова

Поступило 2 I 1946

Одним из первых инструментов для улавливания токов действия, возникающих в живом организме, был капиллярный электрометр. Несмотря на примитивность конструкции, он дал возможность получить те сведения, которые лежат в основе всех наших знаний о биотоках.

Благодаря большой инертности и сравнительно малой чувствительности капиллярный электрометр уступил место превосходному инструменту — струнному гальванометру, изобретенному Einthoven. Проведенные при помощи струнного гальванометра исследования расширили знания об электрических явлениях в сердечной мышце до уровня современной диагностики заболевания сердца.

Благодаря качественному свойству измерять кратковременные и длительные импульсы сердца, а также улавливать малые величины токов действия, струнный гальванометр получил широкое применение в лабораториях и клиниках нашего Союза в качестве электрокардиографа. Для этих целей используется также катушечный электрокардиограф с одним или двумя шлейфами.

Существенным недостатком этих весьма тонких инструментов является их относительно малое внутреннее сопротивление, благодаря чему происходит значительное поглощение мощности биотоков и неизбежное искажение исследуемых явлений при использовании двух гальванометров в случае множественной регистрации пунктов отведения.

Возникающий потенциал действия в большинстве случаев весьма мал, равняясь примерно долям милливольта, а мощность (у мышцы сердца) — всего лишь около 10^{-9} W. Поэтому необходимо усиливать амплитуды потенциала действия так, чтобы можно было обнаружить биологические процессы, которые без этого совсем не обнаруживаются струнным гальванометром или шлейфом, а также видеть изменения амплитуды во времени. Существенно, что благодаря совместной работе катодного усилителя и струнного гальванометра, устраняется влияние гальванометра на измеряемую цепь при регистрации потенциалов действия близко расположенных пунктов отведения.

Очевидно, что от принятого до сих пор метода отведения потенциалов можно сознательно отказаться в пользу превосходнейшего метода катодного усилителя со струнным гальванометром.

---

[1] Работа начата в Физиологической лаборатории (зав. проф. П. К. Анохин) Нейрохирургического института Наркомздрава в 1943 г.

Использование катодных ламп с косвенным подогревом значительно упрощает задачу по созданию усилителей к струнным гальванометрам. Однако, схемы усилителей с обычным входом катод — сетка не позволяют вести одновременно несколько регистраций. При этом возникает взаимная связь, так как катод является общим проводником двух или нескольких систем.

Применение балансных усилителей позволяет проводить исследование одновременно нескольких отведений без каких-либо искажений. Такое условие обеспечивает полноценность научного анализа при множественной регистрации потенциалов действия. Схема балансного усилителя состоит из двух независимых ламповых мостиков Wheatstone, связанных между собой переходными емкостями. Применяемые до сих пор пункты

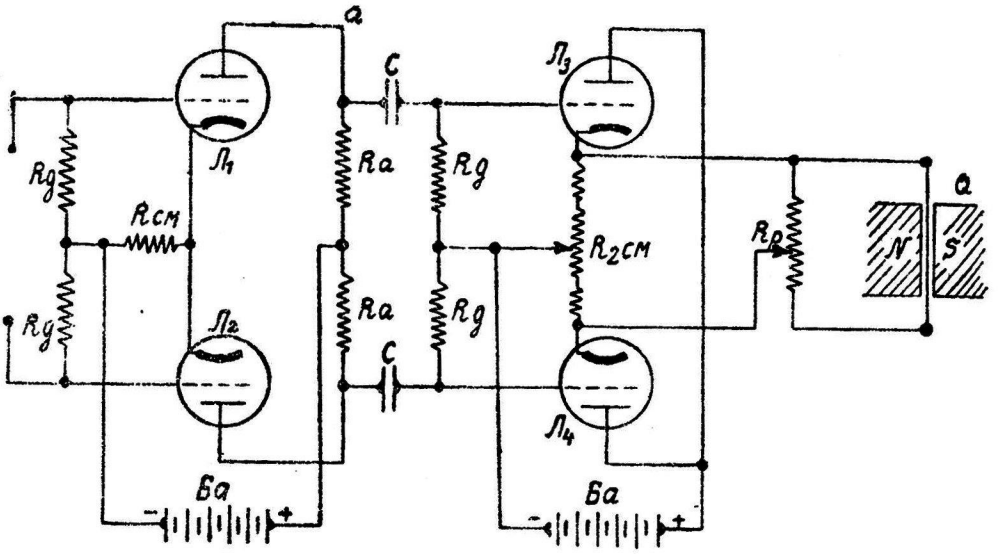

Рис. 1. Схема модифицированного балансного усилителя. Rg — сеточные сопротивления, Ra — анодные нагрузки, C — переходные емкости, R см — постоянное автоматическое сопротивление, R_2 см — переменное автоматическое сопротивление (компенсатор), Rp — потенциометр, Q — струнный гальванометр, *Ба* — анодные батареи, Л 1, 2, 3, 4 — лампы.

подключения струнного гальванометра к точкам анодных цепей ламп являются опасными для струны или катушечного шлейфа в силу большой разницы потенциалов, образованных на анодных сопротивлениях лампы. Это будет ясным, если представить, что вторые лампы (рис. 1) являются повторением схемы первого каскада. Струна, находясь в поле электромагнита, получает электростатический заряд, величина которого зависит от величины анодного сопротивления и анодной батареи. Неточность центрировки или большое расслабление неизбежно ведут к прилипанию струны к полюсам электромагнита или обрыву ее.

Приведем для этого случая небольшой расчет. Предположим, что напряжение анодного тока равно 160 V, а анодный ток лампы равен 0.001 A. Если анодное сопротивление будет равно 50 000 Ω, то падение напряжения на нем составит 0.001 : 50 000 = 50 V. Напряжение же на анодах ламп будет соответствовать 160 — 50 = 110 V, при котором, несомненно, возникнет электростатическое явление и пагубно отразится на приборе. Следовательно, для устранения такого неприятного явления необходимо создать для струнного гальванометра такое условие, при

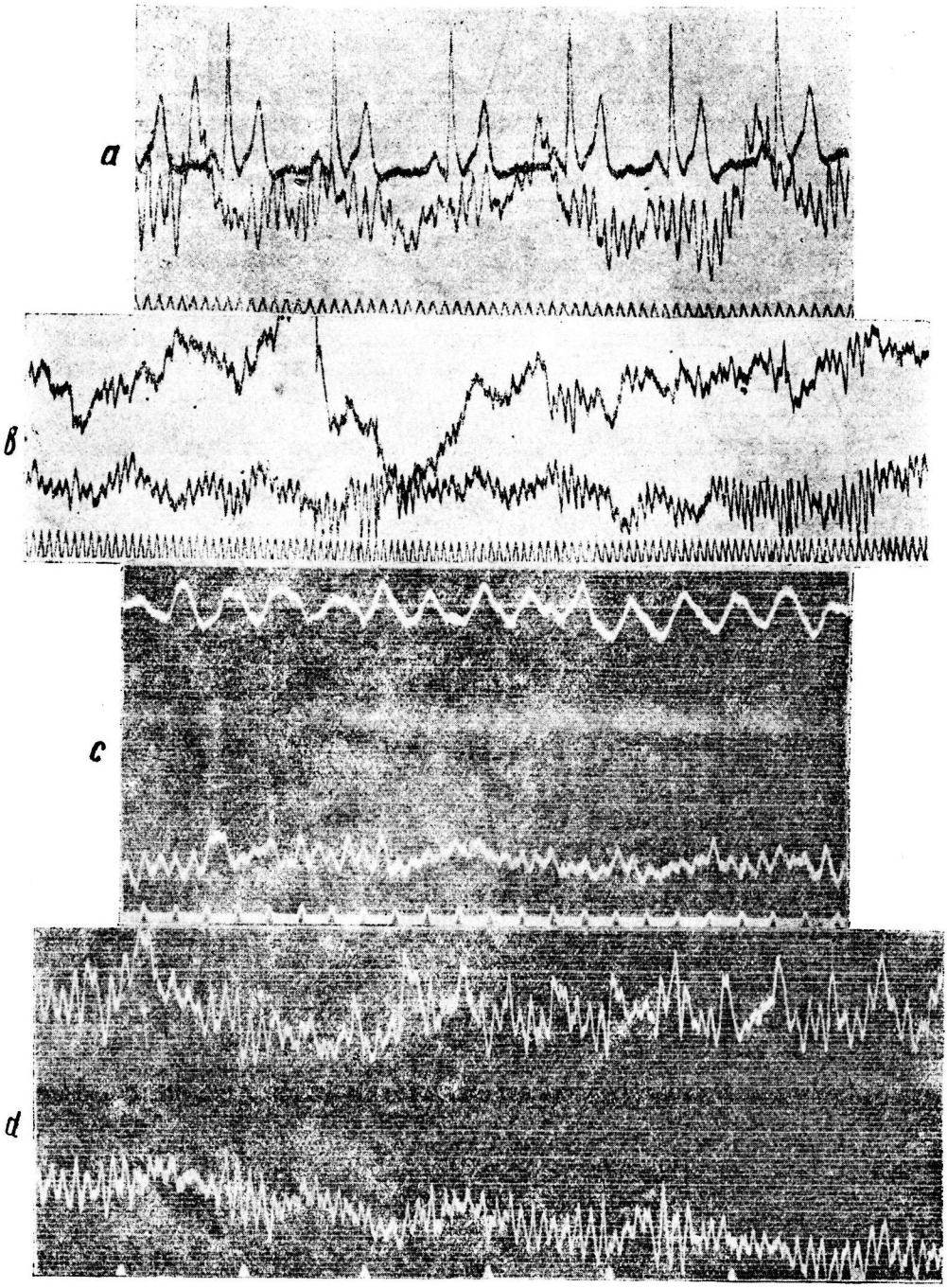

Рис. 2. Электрограммы, полученные с помощью: *a*, *b* — катушечного шлейфа; *c*, *d* — струнного гальванометра.

котором электростатическое напряжение было бы совсем уничтожено или доведено до минимума. Очевидно, что такое условие может быть получено, если мы несколько изменим обычно применяемую схему компенсации анодных токов ламп не нарушением анодного сопротивления, а изменением сопротивления в цепи катодов лампового моста. Этим способом достигается простота в изготовлении компенсатора и, при использовании катодных точек для подключения струнного гальванометра, опасность прилипания струны устраняется, так как электростатического напряжения при этом не существует.

Доказательством этого является то обстоятельство, что, согласно расчетным данным, величина напряжения автоматического смещения составляет всего лишь 1.5—3 V. Эта разность потенциала смещения образована на катодном сопротивлении, к концам которого и присоединен струнный гальванометр. Рассматривая катодную цепь лампы как общую, в которой происходят явления, аналогичные имеющим место в анодной, мы установили при экспериментальном их сравнении незначительную разницу по чувствительности, которая легко компенсируется струнным гальванометром.

В настоящем описании не приводится полного расчета усилителя биотоков, который представляет собой специальную, отдельную работу. Здесь мы ограничиваемся изложением принципиального изменения схемы, устраняющей те недостатки, которые получались до этого.

На рис. 1 изображена принципиальная схема модифицированного усилителя, где: R_2 см служит компенсатором равновесия второго лампового мостика Wheatstone, а Rp — шунтом струнного гальванометра и регулятором усиления или чувствительности установки.

Испытание описываемого усилителя оправдало теоретический расчет и дало прекрасные результаты, между тем как с неусовершенствованным усилителем работа протекала неустойчиво и в конце-концов струна вышла из строя.

Величины деталей балансного усилителя зависят от параметров ламп, выбора константы времени, режима питания и т. п., которые определяются законами радиотехники.

Модифицированный балансный усилитель к струнному гальванометру (рис. 1), проводящий колебания синусоидального тока от 1 герца в секунду, имеет следующие данные деталей схемы: Rg — сопротивления в цепи сеток первых ламп по 1 мΩ и вторых ламп по 3.5 мΩ; Ra — сопротивление анодной нагрузки по 1 мΩ; C — конденсаторы, емкостью по 2 μF; R_2 см — сопротивление автоматического смещения и компенсатора = 2000 Ω, и Rp — сопротивление шунта = 500 Ω. Лампы металлической серии в первом каскаде 6ж7 и во втором 6с5. Питание батарейное (БАС-80).

Само собой разумеется, что повреждение гальванометра легко может быть устранено заменой струны, но повреждение катушечного шлейфа не может быть так легко восполнено.

На рис. 2 представлены кривые регистрации био-потенциалов — электрокардиограмма и электроэнцефалограмма, характеризующие независимость работы двух систем.

ВЫВОДЫ

1. Балансные схемы усилителей являются независимыми для множественных регистраций потенциалов действия близко расположенных пунктов отведения, обеспечивая полноценность исследования.

2. Модифицированный балансный усилитель устраняет опасность прилипания или обрыва струны, имеет надежную и простую компенсацию и позволяет в широком диапазоне производить регулировку натяжения струны.

3. Несложность в изготовлении деталей модифицированного усилителя позволяет конструировать балансные усилители к гальванометрам своими силами.

MODIFICATION OF BALANCE AMPLIFIER FOR STRING GALVANOMETER

F. F. Getman

Laboratory of Aviation Medicine of the Physiology Chair of the Military Medical Academy, Leningrad

Summary

1. The balance amplification is independent for multiple registrations of action currents from closely lying points, ensuring the quality of the research.

2. The modified balance amplifier eliminates the danger of adhesion or tearing of the string, has a reliable and simple compensation and permits to regulate the tension of the string within wide limits.

3. In view of the simplicity of construction of the parts, the modified balance amplifier can easily be constructed in any laboratory.

Страница 664

РЕЦЕНЗИИ

Н. В. Лазарев. Неэлектролиты. Опыт биолого-физико-химической их систематики. Изд. Военно-морской Медицинской Академии. Л., 1944. Цена 30 руб.

Автор рецензируемой[1] монографии взял на себя труд систематизировать материал, характеризующий взаимоотношения между различными физико-химическими свойствами неэлектролитов, с одной стороны, а с другой — между этими свойствами и процессами всасывания, распределения и выделения из организма, а равно не специфическими (т. е. не связанными с химическими реакциями) биологическими эффектами неэлектролитов. При оценке этого труда должно быть учтено, что, наряду с громоздкостью соответствующего литературного материала, в последнем имеется много пробелов и недочетов, дополнительно осложняющих его использование. Поскольку Н. В. Лазареву принадлежит большой ряд оригинальных исследований и несколько ценных монографий, посвященных проблеме наркотиков и наркотического действия, читатель может быть уверен, что имеющийся литературный материал использован автором с возможной тщательностью и целеустремленностью.

Опыт биолого-физико-химической систематизации неэлектролитов состоит в распределении их по девяти группам, соответственно значениям логарифмов Overton-Meyer'овского коэффициента (от 10^{-2} до 10^{-6}). Последний до сих пор использовался обычно при сопоставлении физико-химических свойств и наркотического действия в пределах небольших групп, близких по строению веществ (напр. в гомологичных рядах алкоголей, сульфонов, уретанов и пр.); автор же использует его для распределения всех исследованных в этом отношении неэлектролитов. Поскольку наличие в структуре вещества активных или полярных групп (напр. гидроксила, аминогруппы и др.) создает асимметрию силового поля молекулы, то в каждой группе различаются две подгруппы («симметричные» и «асимметричные» неэлектролиты).

В результате анализа материала, сведенного в многочисленные диаграммы и таблицы, автор приходит к выводу о значении распределения неэлектролитов по группам для ориентировочного суждения о физико-химических свойствах неэлектролитов, об их всасывании, распределении и выделении, а равно об их неспецифических биологических эффектах, когда все они ближе не изучены. Он предлагает сопровождать структурную формулу неэлектролита наименованием группы и подгруппы своей системы. Так, нормальный гексиловый спирт может обозначаться: $CH_3(CH_2)_4CH_2OH$ (Va), где «V» обозначает группу (т. е. Overton-Meyer'овский коэффициент порядка от 10—100), «а» — асимметрическую подгруппу.

При использовании таблиц, помещенных в книге, должно предположить, что вещество этой группы и подгруппы будет растворяться в воде в пределах от 25 до 180 ммол. на 1 л, что 0.01 мол. раствор его в жидкости Tyrode будет иметь поверхностное натяжение порядка 45—55 дин/см, что свободная энергия его адхезии должна быть при 20° более 90 эргов и т. д. Из других таблиц можно узнать о его возможных неспецифических биологических эффектах. В книге имеются различные иные примеры суждения о свойствах веществ по их положению в системе.

Возможность ориентировочного суждения о ближе еще не известных свойствах и поведении какого-либо вещества по ближайшим его аналогам и гомологам и веществам близкого строения всегда принималась во внимание за последние десятилетия. На этом пути было сделано много открытий (напр. выполнен ряд весьма полезных целеустремленных синтезов), но сделано, может быть, еще больше ошибок.

Переходим к обсуждению тех обстоятельств, которые ограничивают возможность предвидения свойств неэлектролита в пределах «системы», а частью ограничивают и возможность систематики неэлектролитов.

Прежде всего следует отметить условность выбора Overton-Meyer'овского коэффициента, выражающего сравнительную растворимость вещества в воде и оливковом масле. Автор избрал последний в связи с тем, что оливковое масло чаще других использовалось для выяснения распределения неэлектролитов между водой и органи-

[1] Рецензия печатается в сокращенном виде.

ческим растворителем, а потому можно было использовать больший материал (иначе говоря, «система», как это отмечает и сам автор, могла бы быть построена и по иному показателю). Диапазон колебаний коэффициента в пределах отдельной группы весьма велик, что, облегчая предвидение, снижает его точность. Коэффициент, как отмечает сам автор, определен для сравнительно небольшого числа органических неэлектролитов, что весьма затруднило ему уточнение ряда вопросов и ограничивает использование представленных таблиц. Несовпадение цифр, полученных различными авторами при определении коэффициента, может зависеть уже от непостоянства в составе оливкового масла, в некоторых же случаях коэффициент этот, видимо, определен весьма неточно.[1] Так, на стр. 213 автор сообщает соображения, приводящие его к убеждению, что этиленгликоль должен быть отнесен не к III группе, но ко II или даже к I.

Ни одно из этих обстоятельств не может быть использовано в качестве упрека автору, так как в характеристике неэлектролитов до сих пор отсутствует более подходящий для их сопоставления признак, а сама идея систематизации должна быть оценена как положительная.

Существеннее указать, что границы между отдельными группами условны, определяясь лишь удобством запоминания значений коэффициентов. Между этими значениями нет естественных «скачков», а потому является условным и применение термина «систематика» или «классификация» к распределению неэлектролитов по таким группам. Так как автор в специальной главе (XVI) намечает пути для характеристики возможных сочетаний физико-химических свойств неэлектролитов путем использования различных показателей, то правильнее эту его задачу определить как изыскание «системы мер» для неэлектролитов, а не их систематику.

Мера может быть использована для целей естественной классификации, когда она обнаруживает прерывность в измеряемых объектах (т. е. их качество). Поэтому-то, например, распределение элементов по атомным весам привело Менделеева к открытию периодической системы элементов, а молекулярный вес, несмотря на исключительную значимость его в характеристике отдельных химических соединений или их групп (напр. гомологов) не может быть использован для классификации всей совокупности химических соединений.

Распределение всех неэлектролитов по группам, отвечающим значениям Overton-Meyer'овских коэффициентов, не является естественной их классификацией и не приводит к обнаружению каких-либо неизвестных до того их свойств или неизвестных до того их взаимоотношений. Поскольку, однако, различные свойства неэлектролитов находятся в корреляции друг с другом, можно с названными выше ограничениями судить по значениям одного из свойств о примерных значениях другого. Поэтому таблицы и графики, составленные автором, имеют несомненную теоретическую и практическую ценность.

Особое внимание должно быть уделено тому, что таблицы автора позволяют предвидеть лишь те биологические эффекты неэлектролитов, которые зависят от физико-химических свойств, а не от способности их к тем или иным химическим реакциям. Последние определяют возможность «избирательного», а не только «неспецифического» поведения их во внутренней среде организма.

Поскольку это существенное обстоятельство, тщательно отмечаемое самим автором, весьма ограничивает использование системы в целях предсказания биологических эффектов и должно предупредить ошибочное понимание ее значения, на нем следует остановиться подробнее. Пользуясь вспомогательными таблицами, можно «предсказать» довольно большое число эффектов, вызываемых теми или иными концентрациями какого-либо неэлектролита, и тем самым впасть в соблазн достаточной полноты предсказаний, а при последующей поверке не обнаружить ни одного из них уже потому, что организм погибнет в результате избирательной реакции от гораздо меньших концентраций неэлектролита чем те, что вызывают неспецифические эффекты. Токсичность, например, нитрилов, карбонилов и многих других веществ система предсказать не может и не претендует на это. Мало этого. Имея в виду постоянство неэлектролита, она, конечно, не может считаться с многообразными превращениями его в организме, в том числе и с теми, которые превращают его в электролит (образование бикарбонатов из углекислоты, образование кислот из сложных эфиров, образование солей из органических оснований, напр. алкалоидов и пр.). Возможность таких превращений, а попутно и возможность постепенных переходов от неэлектролитов к электролитам отмечается и самим автором (стр. 239).

То обстоятельство, что автор помещает в свои таблицы (см. главу XVII) десятки электролитов (напр. многочисленные органические кислоты), дает повод считать, что избранный им классификационный признак оценивается им выше, чем тот, которым определяются классифицируемые объекты — «неэлектролиты» (отсутствие диссоциации в водных растворах).

---

[1] Ср. критическую оценку соответствующего материала в другой монографии автора — «Наркотики» (Л., 1940, стр. 40—41).

Здесь же следует отметить, что избирательность поведения неэлектролита может зависеть не только от его превращений в организме, но от его конкуренции с тем неэлектролитом сходной структуры, который является веществом пластического значения, играет ту или иную роль в нормальном обмене веществ. При этом степень конкуренции может зависеть от тех же закономерностей, которые были изучены при ознакомлении с наркотическими (т. е. неэлектролитными) эффектами. Так, например, при замещении метильной группы в молекуле адреналина другими алкилами, по мере увеличения числа углеродных атомов повышается способность старших гомологов адреналина подавлять адреналиновый эффект. При введении в молекулу карбохолина бутиловых радикалов (при замещении ими водородов аминогруппы) холиномиметический эффект вещества сменяется холинолитическим, выражающимся в подавлении ацетилхолинового эффекта. Эти примеры показывают, что правило Richardson, относившееся обычно до сих пор к индифферентным наркотикам, с успехом может быть отнесено к иным веществам, и мы вправе говорить о «наркотиках», избирательно действующих на холинергические или на адренергические структуры. В предвидении действия таких наркотиков основное значение должен иметь уже не Overton-Meyer'овский коэффициент, а молекулярное строение вещества.

Автор во «Введении» к своей книге (стр. 4) пишет: «Для того, чтобы наука о химическом воздействии на жизнь — фармакология в самом широком ее понимании — могла справиться с предстоящими ей грандиозными работами, чтобы она не превратилась в груду сырого материала, ей прежде всего необходим скелет. Этот скелет — систематика веществ, которыми она пользуется».

Сделанные только-что замечания побуждают подвергнуть дискуссии вопрос о том, на каком пути закономернее систематизировать вещества, представляющие основной интерес и значение для «науки о химическом воздействии на жизнь». Этот путь определяется, по мнению рецензента, успехами ознакомления с химическим содержанием жизненных процессов и с содержанием того, что можно назвать materia biochimica (т. е. совокупностью веществ, участвующих в жизненных процессах). Поэтому возможность рациональной фармакологической (биологической) классификации следует поставить в зависимость от возможности классификации веществ биохимического значения или даже классификации биохимических процессов.

Весьма помогает уяснению смысла книги ее концовка: «...для теоретической фармакологии и тем более, для медицины, особый интерес представляют случаи резко выраженной специфичности, избирательности действия, чаще, вероятно, основанные на чисто химических взаимодействиях между живым объектом и лекарственным веществом. Крупнейшие успехи в этой, наиболее заманчивой области работы должны быть в будущем основаны на развитии учения о связи между химической структурой и фармакологическим действием. Возможность выделения в комплексе разыгрывающихся явлений роли транспортно-распределительных отношений и неспецифического действия неэлектролитов устраняет очень крупное препятствие на пути к созданию этого учения».

Поэтому-то монография, написанная большим знатоком физической химии неэлектролитов и их неспецифического биологического действия, представляет существенный интерес. В ней не только дана систематическая сводка значений Overton-Meyer'овского коэффициента и неспецифичных биологических эффектов неэлектролитов, не только заново пересмотрен вопрос о взаимоотношениях между их физико-химическими свойствами, но впервые обсуждены возможности их систематики. Отмеченная рецензией переоценка этих возможностей не снижает интереса ни к рассуждениям автора, ни к тому фактическому материалу, который он предлагает вниманию читателя.

В. Карасик

N. V. Lazarev. Non-Elecrolytes. Atempt of a Biological, Physico-Chemical Systematization (Ed. Nav. Med. Ac., L. 1944)

V. M. Karassik

The Pediatric Medical Institute,
Leningrad

О ЗОЛОТОЙ МЕДАЛИ И ПРЕМИЯХ им. И. И. МЕЧНИКОВА НА 1947 г.

Президиум Академии Наук СССР объявляет об открытии конкурса на соискание золотой медали и 2 премий (одна в 50 000 руб. и одна в 25 000 рублей) им. И. И. Мечникова за выдающиеся научные труды в области биологии, микробиологии, иммунологии, эпидемиологии и лечения инфекционных болезней.

Золотой медали им. И. И. Мечникова могут быть удостоены советские и зарубежные ученые персонально за труды и открытия, относящиеся к 5-летнему периоду, предшествующему году присуждения медали.

Премий им. И. И. Мечникова могут быть удостоены советские ученые, авторские коллективы и научные учреждения за законченные оригинальные работы, как неопубликованные, так и опубликованные в год, предшествующий присуждению премий.

Открытия и методы практического, профилактического или терапевтического характера могут представляться на соискание премий лишь в том случае, если они уже введены и аппробированы в производственной и клинической практике в год, предшествующий присуждению премий.

Работы могут представляться научными обществами, научно-исследовательскими институтами, высшими учебными заведениями, ведомствами, общественными организациями и отдельными лицами.

Работы направляются с надписью «На соискание премии (или золотой медали) им. И. И. Мечникова» в Отделение биологических наук Академии Наук СССР (Москва, Б. Калужская улица, д. № 33) в 3 экземплярах на русском языке, отпечатанными на машинке или типографским способом с приложением отзывов о работе, кратких биографических сведений об авторе и перечня его основных научных работ и изобретений.

Срок представления работ на конкурс — 1 января 1947 г.

Президиум Академии Наук СССР

Подписано к печати 25/XI 1946 г. Печ. л. 8½. Уч.-изд. л. 12¾. М-08116
Тираж 3000. Заказ № 687.

1-я Типография Издательства Академии Наук СССР. Ленинград, В. О., 9 лин., 12

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

В. С. Дерябин. Влияние повреждения thalami optici и гипоталамической области на высшую нервную деятельность 533
И. С. Розенталь. Случай антагонизма между двигательным и секреторным условными пищевыми рефлексами 549
Г. В. Гершуни, А. А. Князева и Л. Н. Федоров. Об изменениях слуховой чувствительности при действии звука во время гипнотического сна 557
Л. Т. Загорулько, Ю. А. Клаас и Л. Н. Федоров. О течении слуховых последовательных ощущений после пробуждения от гипнотического сна 567
Л. С. Штерн. Непосредственное воздействие на нервные центры химическими веществами в физиологии и патологии 577
Е. М. Крепс. О физиологической регуляции активности угольной ангидразы в крови и тканях 589
Н. В. Зимкин. О функциональной структуре рефлекса. Сообщение III. Изменения функциональной структуры рефлекса при действии ядов вегетативной нервной системы 599
М. М. Кольцова. Роль гипофиза в регуляции световой чувствительности глаза у амфибий 621
Т. В. Попова. О центральном механизме физической терморегуляции. Сообщение III. Физическая терморегуляция при нагревании и охлаждении желудка 627
М. Я. Михельсон. Влияние наркотиков на активность холинэстеразы. Сообщение III. Значение концентраций субстрата и энзима для проявления тормозящего действия наркотиков на холинэстеразу 635
П. Е. Дяблова. Влияние вератрина на калийную контрактуру поперечно-полосатой мышцы 647
К. С. Косяков. Содержание серы в волосах 651
Ф. Ф. Гетман. Модификация балансного усилителя к струнному гальванометру 659
Рецензии: В. М. Карасик. Н. В. Лазарев. Неэлектролиты. Опыт биолого-физико-химической их систематики. Изд. Военно-морск. Мед. Акад. Л., 1944 665

CONTENTS

Page

V. S. Deriabin. The Effect produced by Lesions of the Thalami Optici and of the Hypothalamic Region on the Higher Nervous Activity 533
J. S. Rosenthal. A case of Antagonism between the Motor and the Secretory Food Conditioned Reflexes 549
G. V. Gersuni, A. A. Kniaseva and L. N. Fedorov. On the Changes of Auditory Sensitivity during the Action of Sound while under Hypnotic Sleep 557
L. T. Zagorulko, J. A. Klaas and L. N. Fedorov. On the Development of second Auditory After-Sensation after Awakenig from Hypnotic Sleep 567
L. S. Stern. Direct Action of Chemical Substances upon Nerve Centres in Physiology and Pathology 577
E. M. Kreps. On the Physiological Regulation of the Activity of Carboanhydrase in Blood and Tissues 589
N. V. Zimkin. On the Functional Structure of a Reflex III. Changes of the Functional Structure of a Reflex under the Influence of Drugs of the Autonomous Nervous System 599
M. M. Koltzova. Role of the Hypophysis in the Regulation of the Light-Sensibility of the Amphibian Eye 621
T. V. Popova. On the Central Mechanism of Physical Thermoregulation. III. Physical Thermoregulation in Warming and Cooling of the Stomach 627
M. J. Michelson. Action of Narcotics on the Activity of Choline Esterase. III. The Role of Concentrations of Substrate and Enzyme in the Manifestation of Inhibitory Action of Narcotics on the Activity of Enzymes 635
P. E. Diablova. Action of Veratrine upon the Potassium Contracture of Striated Muscle 647
K. S. Kossiakov. On the Content of Sulphur in Hair 651
F. F. Getman. Modification of Balance Amplifier for String Galvanometer . . . 659
V. M. Karassik. N. V. Lazarev. Non-electrolytes. Attempt of a Biological, Physico-Chemical Systematization. Ed. Nav. Med. Ac., L., 1944 665

Цена 12 руб.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

В журнале помещаются оригинальные исследования советских физиологов, биохимиков и фармакологов.

В журнале печатаются только статьи, еще нигде не опубликованные. Печатаемые в журнале статьи не могут быть одновременно помещаемы в других советских и иностранных журналах.

Редакция просит авторов в отношении посылаемых в Редакцию работ строго придерживаться перечисленных ниже правил:

1. Рукопись должна быть визирована ответственным научным руководителем учреждения или лаборатории где выполнялась работа.

2. Название учреждения и город, где выполнялась работа, должны быть указаны в заголовке статьи после фамилии автора.

3. Если работа выполнена несколькими авторами, фамилии их под заголовком статьи печатаются в порядке алфавита.

4. Размер рукописи не должен превышать 0.5 авторского листа (11 машинописных страниц). Рукописи большего размера могут присылаться только после предварительного согласования с Редакцией.

5. К каждой рукописи должны быть приложены: а) при наличии ссылок на литературу — список литературы и б) резюме для перевода на английский язык или же готовый реферат на английском языке (размером 1—2 машинописных страницы).

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: Физиол. 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 (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