

п-1

53

THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY OF USSR

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА



Том XXXII

№ 6

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. Кекчев,
Х. С. Коштоянц, Н. И. Михельсон, Л. А. Орбели, В. В. Парин,
И. П. Разенков, А. В. Тонких, В. А. Энгельгардт

М.в. 9

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ФАКТОРЫ В ПРОИСХОЖДЕНИИ ПНЕВМОНИИ

СООБЩЕНИЕ IV. К МЕХАНИЗМУ «ВАГУСНОЙ ПНЕВМОНИИ»

А. В. Тонких

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

Поступило 26 IV 1946

Еще со времен Галена известно, что после одновременной перерезки блуждающих нервов животные погибают в течение нескольких ближайших дней, а Вальсальва первый обратил внимание на то, что при этом происходят резкие изменения в легких, которые, повидимому, и являются ближайшей причиной смерти. Изменения в легких, наступающие после перерезки блуждающих нервов, неоднократно и подробно описывались затем различными авторами и вошли в литературу под названием «вагусной пневмонии».

Выяснение причин развития этой пневмонии явилось предметом многочисленных исследований. Были проведены сотни опытов на самых различных животных с различными вариациями перерезок блуждающих нервов, комбинации перерезок блуждающих нервов с гортанными нервами, с операцией трахеотомии, перевязкой пищевода и пр. В результате всех этих исследований выявились две точки зрения на происхождение вагусной пневмонии.

Одна из них, наиболее ярким пропагандистом которой явился Schiff, рассматривает изменения, наступающие в легких после перерезки блуждающих нервов, как результат нейропаралитической гиперемии вследствие выключения идущих, по мнению Schiff, в стволе блуждающего нерва сосудосуживающих нервов для легких, в результате чего сначала наступают застойные явления в легких, а затем и воспаление их.

Другая точка зрения, представителем которой являлся Traube, смотрит на вагусную пневмонию, как на аспирационную, считая, что при перерезке блуждающих нервов выключаются и гортанные нервы, что ведет к параличу гортани, невозможности полного закрытия ее во время глотания, в результате чего происходит попадание пищи и вообще содержимого полости рта в легкие, следствием чего является воспаление их.

В 1874/75 г. медицинский факультет Цюрихского университета объявил премию за разрешение вопроса о причине изменений в легких после перерезки блуждающих нервов. Соискателем на эту премию выступил О. Фреу, опубликовавший в 1877 г. обширную монографию, в которой он подробно цитирует и критически разбирает всю имевшуюся до этого времени литературу об изменениях, наступающих в легких после пере-

резки блуждающих нервов. Далее Frey приводит данные своих многочисленных опытов, которые он провел на различных животных (кролики, морские свинки, кошки, собаки), повторив, в сущности, все опыты своих предшественников. В конечном выводе своей работы Frey, высказываясь против теории Schiff, присоединяется к взгляду Traube и объясняет изменения в легких после перерезки блуждающих нервов как аспирационную пневмонию вследствие одновременного нарушения функции гортани и пищеварительного тракта.

Однако с тех пор и до самых последних лет время от времени появляются работы, касающиеся вагусной пневмонии, так как каждый исследователь, изучающий ту или иную функцию блуждающих нервов и применяющий для этого перерезку их, неизбежно должен столкнуться с вагусной пневмонией (Тимофеев, 1889; Borufftau, 1895; P. Herzen, 1897; Boothby и Schamoff, 1915; Корейша, 1926; Weiser, 1933; Farber, 1937; Lorber, 1939). Многие из этих исследователей при описании своих опытов лишь попутно отмечают наличие изменений в легких после перерезки блуждающих нервов, не входя ближе в рассмотрение механизма происхождения этих изменений.

Столкнулся с этим вопросом в свое время и И. П. Павлов (1895) при выяснении роли блуждающих нервов в физиологии пищеварения. Для демонстрации на лекции влияния блуждающих нервов на секрецию желудка им были произведены эзофаготомия и наложение желудочной фистулы у собаки, у которой за 39 дней до этого был перерезан правый блуждающий нерв ниже отхождения от него сердечных ветвей и нижнего гортанного нерва (по Генцмеру). Во время лекции у этой собаки был перерезан на шее левый блуждающий нерв. Собака осталась жива, и через 3 месяца у нее был перерезан снова правый блуждающий нерв на шее. После этого собака жила еще несколько месяцев и погибла от случайной причины. На вскрытии в легких не обнаружено никаких хронических процессов, интерстициальных явлений и пр., а имелось несколько свежих очажков катаральной пневмонии. Вторая собака, оперированная Павловым таким же образом, также благополучно прожила несколько месяцев после перерезки у нее обоих блуждающих нервов. Обе собаки могли выжить такое длительное время лишь при условии тщательного ухода и определенного режима питания.

Несколько позже, в работе Качковского (Katchkowsky, 1901), И. П. Павлов, также у собак с желудочной фистулой и эзофаготомированных, произвел без наркоза одновременную перерезку обоих блуждающих нервов на шее, вырезав кусочки длиной в 5—6 см. Из четырех оперированных таким образом собак только одна погибла через несколько дней с изменениями в легких. Остальные же три собаки прожили от 2 до 3 месяцев после операции, при соблюдении тщательного ухода за ними. На основании своих опытов И. П. Павлов приходит к заключению, что вагусная пневмония есть аспирационная пневмония.

Однако, несмотря на убедительность приведенных опытов И. П. Павлова, до последнего времени встречаются работы, авторы которых придерживаются иного взгляда на происхождение вагусной пневмонии. Так, Farber (1937) считает ее результатом нейропаралитической гиперемии, а Tschermak-Seysenegg (1933) и его ученик Weiser (1933) считают, что, кроме нейропаралитической гиперемии после перерезки блуждающих нервов, имеет место увеличение проницаемости легочного эпителия, что и обуславливает наступление отека легких и последующего воспаления их. Lorber (1939), несмотря на многочисленные доказательства прежних исследователей, что асфиксия не играет роли в развитии вагусной пневмонии, считает, однако, причиной вагусной пневмонии

асфиксию вследствие паралича гортани, наступающего после перерезки блуждающих нервов.

Не входя в подробный разбор литературы о вагусной пневмонии (подробное изложение ее до 1877 г. читатель может найти в упомянутой выше монографии O. Frey), я резюмирую вкратце состояние вопроса на основании литературного материала: 1) перерезка одного блуждающего нерва в большинстве случаев проходит безнаказанно для животного; однако описывались случаи, когда и после перерезки одного блуждающего нерва развивалась пневмония, притом не только на стороне перерезанного нерва, но и в обоих легких (Schiff, 1847; Boruttau, 1895; Кореяша, 1926); 2) перерезка обоих блуждающих нервов проходит безнаказанно лишь при условии одновременной перерезки их, причем сроки между перерезкой одного и другого блуждающих нервов различны у разных авторов (от нескольких дней до нескольких месяцев); 3) одновременная перерезка обоих блуждающих нервов ведет к смерти животного в ближайшие дни при явлениях пневмонии. Исключением являются приведенные выше данные И. П. Павлова.

Встретившись в лаборатории со случаями гибели животных при явлениях пневмонии в ближайшие дни после удаления у них верхних шейных симпатических узлов и выяснив, что в развитии пневмонии в данном случае играет роль не удаление узлов, а раздражение их при удалении (1944, 1945), я допустила, что, может быть, и в развитии вагусной пневмонии играет роль не выключение блуждающих нервов, а раздражение, которым сопровождается их перерезка. В литературе по этому вопросу я нашла только одно указание у Samuel (1860), который у кроликов производил электрическое раздражение блуждающих нервов у *foramen jugulare*, в результате чего через 4—5 дней наступала смерть животных с резко выраженной пневмонией. У слабых кроликов смерть наступала и после раздражения только одного блуждающего нерва, причем изменения в легких были выражены больше на стороне раздражаемого нерва, на противоположной стороне изменения в легких были меньше или их совсем не было.

Эти опыты Samuel, однако, нельзя назвать безупречными — он раздражал блуждающие нервы у *f. jugulare*, а при этом несомненно имело место и раздражение верхних шейных симпатических узлов. Правда, Samuel указывает, что он исключал влияние симпатических нервов, перерезая их ниже узлов. Но, как показали наши опыты, влияние со стороны верхних шейных симпатических узлов на легкие, ведущие к развитию воспаления их, передается через голову, осуществляясь через гипофиз. Поэтому перерезку симпатических нервов ниже узлов в опытах Samuel нельзя считать исключющей влияние их. Поэтому и нельзя решить, что те изменения в легких, которые Samuel наблюдал при раздражении блуждающих нервов, действительно обусловлены влиянием этих нервов, а не влиянием одновременно раздражаемых симпатических узлов. Для исключения влияния симпатических нервов при раздражении блуждающих нервов Samuel должен был бы в своих опытах предварительно удалить верхние шейные симпатические узлы.

Приступая к опытам с вагусной пневмонией, я прежде всего убедилась, что в моих руках одновременная перерезка блуждающих нервов на шее у тех животных, с которыми я имела дело (собаки, кошки и кролики), ведет к гибели их в ближайшие дни после перерезки этих нервов. Чаще всего смерть наступала через 1—1½ суток. Из большого числа опытов этой серии (около 30) лишь в двух случаях мы наблюдали смерть через 3 суток и в одном случае — через 8 суток после перерезки блуждающих нервов. На вскрытии у всех погибших животных были найдены изменения в легких. Характер этих изменений бывал двоякого

рода: либо это был ясно выраженный отек легких без каких-либо воспалительных явлений, либо очаговая пневмония с наличием более или менее выраженных явлений отека. (Микроскопическое исследование всех моих препаратов было проведено И. Ф. Шенгер и описывается ею в сообщении V). Тот или иной характер этих изменений легких не зависел от длительности жизни животных после перерезки у них блуждающих нервов, так, например, при гибели животных через сутки после перерезки блуждающих нервов в одних случаях мы находили отек легких, в других — пневмонию.

Убедившись, таким образом, что перерезка блуждающих нервов на шее всегда ведет к изменению в легких, и выяснив характер этих изменений, я провела серию опытов с раздражением *g.g. nodosa*, которое производилось путем раздавливания их пинцетом. При этом, само собою разумеется, были приняты все меры предосторожности, чтобы избежать случайного раздражения лежащих вблизи верхних шейных симпатических узлов, раздражение которых, как это было показано нами ранее, всегда сопровождается развитием пневмонии. Прежде чем произвести раздавливание *g. nodosum*, я осторожно перерезала все нервные соединения между ним и верхним шейным симпатическим узлом, после чего очень легко можно было совершенно изолированно захватить пинцетом *g. nodosum* и раздавить его. В ряде опытов я сначала удаляла верхние шейные симпатические узлы и, лишь спустя значительный промежуток времени (около месяца), производила раздавливание *g.g. nodosa*.

В результате раздавливания *g.g. nodosa* наступала гибель животных в те же сроки и с теми же изменениями в легких, что и после перерезки блуждающих нервов, т. е. в одних случаях это был отек их, а в других — очаговая пневмония. Тот или иной характер изменений в легких также нельзя было связать со сроками гибели животных после раздавливания у них *g.g. nodosa*. В ряде случаев раздавливание только одного *g. nodosum* вело к развитию отека или очаговой пневмонии в обоих легких.

Следующая серия опытов была проведена с электрическим раздражением блуждающих нервов на шее у предварительно атропинизированных животных. Раздражение производилось индукционным током при расстоянии катушек 120—150 мм с аккумулятором в 3—4 V в первичной цепи. Раздражались оба блуждающих нерва поочередно (5—10 мин. правый, 5—10 мин. левый и т. д.) ритмически в течение 30—50 мин. Раздражению подвергались чистые блуждающие нервы — большинство опытов было проведено на кроликах, у которых, как правило, блуждающие нервы идут отдельно от симпатических. В случае же опытов на собаках, у которых блуждающие нервы на шее идут общим стволом с симпатическими, влияние последних исключалось перерезкой их у верхнего шейного узла. Не во всех, но в большинстве опытов (особенно на кроликах) в результате раздражения наступала смерть животного через 18—30 часов после раздражения. На вскрытии в этих случаях находили изменения в легких — либо отек их, либо очаговую пневмонию, т. е. такие же изменения, как и после перерезки блуждающих нервов и после раздавливания *g.g. nodosa*.

Таким образом, как это вытекает из приведенных выше опытов, изменения в легких, характеризующие вагусную пневмонию, можно получить не только перерезкой блуждающих нервов, но и механическим (раздавливание пинцетом *g. g. nodosa*) и электрическим раздражением их.

При раздражении блуждающего нерва мы имеем дело с двоякого рода волокнами, проходящими в его стволе — эфферентными и аффе-

рентными, и является вопрос: раздражение которых из этих волокон обуславливает описываемые изменения в легких? Согласно большинству исследователей, из эфферентных волокон в блуждающем нерве проходят сосудосуживающие волокна для легких. Раздражение их поведет к сужению сосудов легких, к обеднению их кровью, что не может способствовать развитию пневмонии. Повидимому, в развитии пневмонии в данном случае нужно принимать во внимание афферентные волокна блуждающих нервов, т. е. влияние со стороны блуждающих нервов, обуславливающее изменения в легких, осуществляется путем рефлекса через головной мозг или через посредство какого-нибудь органа внутренней секреции, расположенного в черепе.

Нами было показано, что в развитии пневмонии при раздражении верхних шейных симпатических узлов играет роль гипофиз. Поэтому в первую очередь и нужно было выяснить — не играет ли гипофиз роли и в развитии вагусной пневмонии. Кроме того, в литературе имеются указания на возможность получения секреции гипофиза под влиянием блуждающих нервов. Так, Chang, Chia, Hsü и Lim (1937) в опытах на собаках, голова которых была лишена нервных связей с туловищем и соединялась с ним только при посредстве сосудов (a. carotis и v. jugularis), при раздражении центрального конца блуждающего нерва на шее (раздражался чистый блуждающий нерв, отделенный от симпатического) получали повышение общего кровяного давления. После удаления гипофиза этот прессорный эффект от раздражения блуждающего нерва отсутствовал во всех случаях (9 опытов).

В одном опыте они видели отсутствие прессорного эффекта от раздражения центрального конца блуждающего нерва даже только после перерезки воронки гипофиза. Из этих опытов авторы делают вывод, что через блуждающие нервы можно рефлекторно вызвать секрецию гипофиза.

На отношении блуждающих нервов к гипофизу указывают также Eaves и Clark (1926). Выясняя вопрос о влиянии блуждающих нервов на островки Langerhans, они перерезали у кроликов один блуждающий нерв (правый) и через различные сроки после этого исследовали гипофиз. Это исследование обнаружило резкие морфологические изменения в передней и промежуточной долях гипофиза, выражающиеся в увеличении клеток, расплывчатости их границ, появлении зернистости и увеличении эозинофилии. Эти изменения в гипофизе авторы приписывают влиянию инсулина, выделяющегося в большем количестве после выключения тормозящих волокон для островков Langerhans, идущих, по мнению авторов, в блуждающем нерве.

Имея в виду приведенные выше литературные данные об отношении блуждающих нервов к гипофизу и собственные данные о том, что гипофиз играет существенную роль в развитии пневмонии при раздражении верхних шейных симпатических узлов, я провела серию опытов по выяснению участия гипофиза в развитии вагусной пневмонии. Опыты были проведены на собаках, у которых сначала производилось удаление гипофиза, а затем уже перерезка обоих блуждающих нервов на шее. Для окончательного суждения о результатах опыта во внимание принимались только те случаи, где вскрытием было подтверждено полное и чистое, т. е. без повреждения основания мозга, удаление гипофиза. Из 10 таких опытов в 8 случаях мы не получили изменений в легких, хотя животные после операции перерезки блуждающих нервов прожили от 1 до 4 суток, т. е. сроки, в которые у нормальных животных развивается пневмония. В двух случаях, несмотря на полное удаление гипофиза, были найдены изменения в легких, хотя и не такие обширные, как бывают иногда у нормальных животных. Одна из этих собак (№ 133)

прожила после перерезки блуждающих нервов 1½ суток, а вторая (№ 139) — 2½ суток.

Гистологическое исследование легких первой собаки показало ясно выраженную картину отека их; у второй собаки изменения легких были незначительны и носили характер мелких очагов капиллярной гиперемии и лишь небольших очагов отека.

Принимая во внимание, что у нормальных животных одновременная перерезка обоих блуждающих нервов в моих опытах всегда сопровождалась изменениями в легких, я считаю, что приведенные опыты с гипофизэктомированными животными являются доказательными, чтобы признать участие гипофиза и в развитии вагусной пневмонии. Повидимому, нужно признать, что раздражение блуждающих нервов может обусловить повышенный выход гормонов гипофиза, который можно представить себе как результат рефлекторного влияния блуждающих нервов на гипофиз, как думают вышецитированные китайские авторы.

Однако не исключена возможность, что в блуждающих нервах проходят и эфферентные волокна для гипофиза. Собственных опытов по выяснению вопроса, имеет ли место повышенный выход гормонов гипофиза во время развития вагусной пневмонии, как это было сделано нами с Ильиной (1946) в свое время для пневмонии при раздражении верхних шейных симпатических узлов, мы пока еще не имели возможности провести.

Допустив повышенный выход гормонов гипофиза, в частности вазопрессина, при раздражении блуждающих нервов, мы можем представить себе механизм участия гипофиза в развитии вагусной пневмонии аналогичным тому, который был описан нами (1944, 1945) для пневмонии при раздражении верхних шейных симпатических узлов. Выделившийся в повышенном количестве сосудистый гормон гипофиза — вазопрессин — произведет такое перераспределение крови между большим и малым кругом кровообращения, которое поведет к застою крови в легких, отеку их и последующему воспалению легких. Это неблагоприятное, ведущее к указанным явлениям в легких перераспределение крови между большим и малым кругом кровообращения наступает в силу различного действия вазопрессина на сосуды большого и малого круга кровообращения. Под влиянием вазопрессина сосуды большого круга, особенно капилляры, суживаются, что ведет к повышению кровяного давления в большом круге, а в малом круге в это время наблюдается повышение давления в легочных венах, вследствие сужения легочных вен, и понижение давления в легочных артериях, вследствие расширения легочных артерий и капилляров.

Здесь уместно напомнить о том, что Trendelenburg (Тренделенбург, 1932) в своей монографии пишет о том, что при введении больших доз питуитрина получается сильное переполнение кровью легочных сосудов, что нередко ведет к смертельному отеку легких.

Таков предполагаемый нами механизм участия гипофиза в развитии вагусной пневмонии. Так ли обстоит дело в действительности, или в дальнейшем исследовании нам придется внести некоторые изменения в это представление — во всяком случае одно ясно, что как бы ни разрешился вопрос об участии гипофиза в развитии вагусной пневмонии, само участие гипофиза в развитии этой пневмонии, на основании приведенных выше наших опытов с гипофизэктомированными животными, нужно считать доказанным. Наряду с этим, как это вытекает из приведенных выше двух случаев, где, несмотря на гипотизектомию, перерезка блуждающих нервов вызвала изменения в легких, нужно допустить, помимо участия гипофиза в развитии вагусной пневмонии, еще

какой-то механизм, на выяснение которого и будут направлены наши дальнейшие исследования.

ВЫВОДЫ

1. Подтверждены данные предшествующих исследователей, что одновременная перерезка на шее обоих блуждающих нервов ведет к гибели животных в течение ближайших 1—5 суток после перерезки с изменениями в легких — вагусной пневмонией.

2. Изменения в легких, наступающие после перерезки блуждающих нервов, носят характер или отека или очаговой пневмонии с более или менее выраженными явлениями отека.

3. Тот или иной характер указанных выше изменений не зависит от сроков гибели животных после перерезки у них блуждающих нервов.

4. Электрическое раздражение блуждающих нервов на шее у атропинизированных животных, а также механическое раздражение g.g. podosa (раздавливание их пинцетом) вызывают гибель животных через те же сроки и с теми же изменениями в легких, как и после перерезки блуждающих нервов.

5. Перерезка блуждающих нервов у гипофизэктомированных животных в большинстве случаев не сопровождается изменениями в легких. В меньшем проценте случаев и у гипофизэктомированных животных перерезка блуждающих нервов вызывает изменения в легких, но менее выраженные, чем у нормальных животных.

6. Указывается предполагаемый механизм участия гипофиза в развитии изменений, наступающих в легких после перерезки блуждающих нервов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ильина А. И. и А. В. Тонких, Тр. Физиол. инст. им. И. П. Павлова, 2, 1946.
 Корейша Л. А., Медико-биол. журн., 2, 68, 1926.
 Моисеев Е. А. и А. В. Тонких, Тр. Физиол. инст. им. И. П. Павлова, 1, 64, 1945.
 Павлов И. П., Тр. Общ. русск. врач. в СПб., 1895—1896.
 Тимофеев А., Ежегод. клин. газ., 26, 485, 1889.
 Тонких А. В., Клин. мед., № 1—2, 1944.
 Тренделенбург. Гормоны. 1932.
 Boothby W. M. and V. N. Schamoff, Amer. J. Physiol., 37, 418, 1915.
 Boruttau H., Pflüg. Arch., 61, 39, 1895.
 Chang H. C., K. F. Chia, C. H. Hsü and R. K. Lim., J. Physiol., 90, 87, 1937.
 Eaves E. C. and G. A. Clark, J. Physiol., 62, Proc. I, 1926.
 Farber S., J. Exp., Med., 66, 397, 405, 1937.
 Frey O., Die pathologischen Lungenveränderungen nach Lähmung der Nervi Vagi. Leipzig, 1877.
 Herzen P., La cause de mort après la double vagotomie. Thèse. Lausanne, 1897.
 Katschkowsky P., Pflüg. Arch., 84, 6, 1901.
 Lorber V., J. Exp. Med., 70, 117, 1939.
 Samuel S., Die trophischen Nerven. Leipzig, 1860.
 Schiff M., Arch. f. physiol. Heilkun., 6, 690, 1847.
 Tschermak-Seysenegg., Med. Klin., № 7, 214, 1933.
 Weiser J., Pflüg. Arch., 231, 68; Med. Klin., № 7, 214, 1933.

NEURO-ENDOCRINE FACTORS IN THE ORIGIN OF PNEUMONIA

IV. ON THE MECHANISM OF «VAGAL PNEUMONIA»

A. V. Tonkikh

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

Summary

After observing in the laboratory cases of death following pneumonia upon the removal in animals of the superior cervical sympathetic ganglia, and after having established that pneumonia was due in these cases not to the removal of the ganglia, but to their irritation in the course of the removal (1st communication), the author came to the tentative conclusion that „vagal pneumonia“ (*i. e.* pneumonia brought about by transection of the vagi) may be due, not to this transection, but to the irritation accompanying this operation.

The experiments performed to decide this question showed that the changes that appear in the lungs after bivagotomy (*viz.*, pulmonary oedema or focal pneumonia with more or less marked symptoms of oedema) can be called forth in atropinized animals by the electric stimulation of the vagi on the neck, or by their mechanical stimulation (crushing with pincers *g. g. nodosa*).

It having been earlier shown that the development of pneumonia after stimulation of the superior cervical ganglia takes place by way of the hypophysis (1st communication), the supposition was made that the hypophysis may also participate in the development of «vagal pneumonia».

The experiments performed along this line have shown that bivagotomy performed after hypophysectomy usually does not lead to changes in the lungs. In the lesser number of cases, when bivagotomy does lead to such changes in hypophysectomized animals, these changes are less marked.

It is concluded from these experiments that the hypophysis participates also in the development of «vagal pneumonia». The mechanism of this participation is suggested.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ФАКТОРЫ В ПРОИСХОЖДЕНИИ ПНЕВМОНИИ

СООБЩЕНИЕ V. ПАТОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ
ПРИ «ВАГУСНОЙ ПНЕВМОНИИ»

И. Ф. Шенгер

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

Поступило 26 IV 1946

В литературе неоднократно описана возможность возникновения изменений в легких так называемой «вагусной пневмонии» при перерезке блуждающих нервов на шее. Наиболее подробное патологоанатомическое описание вагусной пневмонии дает Греу в своей монографии (1877). На основании многочисленных опытов, произведенных на различных животных (кошках, собаках, кроликах и морских свинках), автор приходит к выводу, что после перерезки блуждающих нервов на шее в легких развивается характерная картина острой катарральной бронхопневмонии с преимущественной локализацией очагов воспаления в верхних долях, сопровождающейся скоплением в бронхах и бронхиолах большого количества слизи, слизи и остатков пищевых масс, аспирированных при глотании вследствие паралича мышц гортани, обусловленного перерезкой вместе с блуждающими и гортанными нервов.

А. В. Тонких были произведены опыты с целью выяснения механизма возникновения вагусной пневмонии. Описание патологоанатомических изменений легких у этих подопытных животных и является предметом данного сообщения.

Были исследованы легкие собак, кошек, кроликов, подвергнутых различным воздействиям на блуждающие нервы (перерезка их, раздражение их электрическим током, раздавливание *g.g. nodosa*). Животные, как правило, погибали после этих воздействий через 1—3 суток, в редких случаях выживали дольше.

Легкие после гибели животного брались сразу же или на следующее утро, если животное погибло ночью. Кусочки из легких для микроскопического исследования фиксировались в 10% -м нейтральном формалине и заливались в парафин-целлоидин. Срезы окрашивались гематоксилин-эозином.

Были исследованы легкие четырех серий опытов: I — после двухсторонней перерезки блуждающих нервов на шее; II — после раздавливания *g.g. nodosa*; III — после раздражения электрическим током блуждающих нервов; IV — после перерезки блуждающих нервов при предварительном удалении гипофиза.

Для характеристики патологоанатомической картины легких из каждой исследованной серии приводится описание нескольких случаев.

I серия исследований — легкие животных, погибших после двухсторонней перерезки блуждающих нервов на шее.

1) *Кролик № 288*. Погиб через 18 часов после операции. В плевральных полостях имеется скопление слегка кровянистой жидкости (около 50 см³). Все доли легких представляются измененными — пятнистыми, темнокоричневого цвета. При разрезе легких выделяется темнокрасная пенная жидкость. Кусочки, вырезанные из уплотненных частей, тонут в воде.

Микроскопическое исследование. Плевра тонкая, чистая, неизменная. Капилляры местами расширены и наполнены кровью. Крупные сосуды наполнены кровью, в единичных имеются лейкоцитарные тромбы. Альвеолярные перегородки местами отечны. В просвете большинства альвеол содержится серозный экссудат, в некоторых альвеолах — с единичными полиморфноядерными лейкоцитами, в других — с эритроцитами, в третьих — с нежной сетью фибрина, в одном участке — с довольно массивными пластинами фибрина. В отдельных местах имеется резкая клеточная инфильтрация, состоящая преимущественно из лейкоцитов, полибластов и малых одноядерных, блуждающих клеток. Клеточная инфильтрация заполняет просвет альвеол и перегородки. В этих участках трудно различить границы отдельных альвеол и перегородки. Очаги воспаления различной величины — от захватывающих несколько альвеол до крупных, занимающих все поле зрения при малом увеличении. В просвете некоторых бронхов, расположенных в измененных участках паренхимы, около стенок имеется серозный экссудат с примесью лейкоцитов, клеток бронхиального эпителия и полибластов. Эпителий слизистой оболочки этих бронхов местами слущен. Просветы остальных бронхов свободны, слизистая оболочка не изменена. Около крупных сосудов имеются довольно большие скопления лимфоидных клеток.

Вывод. Острая очаговая катарральная бронхопневмония.

2) *Кролик № 287*. Погиб через 18—20 часов после перерезки блуждающих нервов на шее. Легкие светлосерого цвета. По краям имеются бледные, приподнятые над поверхностью участки, крепитирующие при ощупывании. В левой нижней доле, внизу имеется небольшой очаг уплотненной ткани, величиной 2×3 см, яркочерного цвета. Вырезанные кусочки ткани не тонут.

Микроскопическое исследование. Альвеолярные перегородки во многих местах порваны. Альвеолы крупные, растянутые; имеются полости, образовавшиеся благодаря порванным перегородкам. Капилляры в перегородках в некоторых местах расширены, наполнены кровью. Кровеносные сосуды наполнены кровью; стенки их истончены. В просветах части альвеол имеется различное количество серозного экссудата и в единичных альвеолах — скопление свободно лежащих эритроцитов, а в других — небольшое количество тонкой сети аморфной массы фибрина. В альвеолярных перегородках встречаются отдельные полиморфноядерные лейкоциты. Просветы большинства бронхов свободны от содержимого; в некоторых бронхах имеется немного слизи. Эпителий слизистой оболочки в бронхах не изменен.

Вывод. Очаговая эмфизема. Очаговый отек легких. Застойное полнокровие.

II серия исследований — легкие животных, погибших после раздавливания g.g. podosa.

1) *Собака № 113*. Погибла через 30 часов после операции. Все доли легких темнокрасного цвета с буроватым оттенком, уплотненные. При разрезе из них вытекает пенная, темнокрасноватого цвета жидкость. Вырезанные кусочки тонут в воде.

Микроскопическое исследование. Альвеолярные перегородки несколько утолщены — набухшие коллагенные волокна. Капилляры значительно расширены, переполнены кровью, имеется много экстравазатов как в альвеолярных перегородках, так и в альвеолах. Кровеносные сосуды среднего калибра и крупные содержат различное количество крови. Границы отдельных альвеол трудно различимы. Просветы большей части альвеол заполнены лейкоцитами и серозным экссудатом. Просветы мелких бронхов свободны. Слизистая оболочка их не изменена. В просвете двух средних бронхов имеются небольшие скопления лейкоцитов и эритроцитов.

Вывод. Острая сливная катарральная пневмония.

2) *Кошка № 254*. Погибла через 18—20 часов после операции.

Легкие бледносероватого цвета. Верхняя доля правого легкого эмфизематозно растянута по краям.

Микроскопическое исследование. Альвеолярные перегородки местами истончены, местами отечны. Капилляры резко расширены и наполнены кровью, четко обрисовывают контуры альвеол. Мелкие кровеносные сосуды и часть крупных также значительно расширены и наполнены кровью. Альвеолы различной величины: имеются слегка сдавленные альвеолы и участки крупных — растянутых и с разорванными перегородками. Во многих местах на большом протяжении просветы альвеол заполнены серозным экссудатом. В просветах альвеол и в перегородках встречаются единичные лейкоциты и полибласты. В просветах некоторых бронхов содержится

немного слизи, единичные лейкоциты, эритроциты и слущенный эпителий. Около двух крупных бронхов имеется скопление лимфоидных элементов.

Вывод. Очаговый отек легких, очаговая эмфизема и застойное полнокровие.

3. *Кролик № 265.* Был раздавлен один правый *g. pulmon.* Погиб через 2 суток. На всем протяжении обоих легких имеется большое количество мелких, темнокрасных пятен, местами сливающихся. Легкие наощупь плотноватые. При разрезе легкого с поверхности вытекает темнокрасная, пенящаяся жидкость. Вырезанные кусочки в воде тонут.

Микроскопическое исследование. Альвеолярные перегородки отечны. Капиллярная сеть и мелкие сосуды резко расширены и наполнены кровью. Средние сосуды содержат умеренное количество крови. В крупных артериях стенки несколько утолщены. Крупные артерии содержат различное количество крови. Средние вены содержат небольшое количество крови. Просветы части крупных вен полностью заполнены распадающимися эритроцитами, полиморфноядерными лейкоцитами, полибластами и малыми одноядерными, блуждающими клетками. Просвет альвеол заполнен серозным экссудатом с большим количеством полиморфноядерных лейкоцитов, крупных и средних одноядерных блуждающих клеток и местами со свободно лежащими эритроцитами. Границы альвеол неясны. В альвеолах краевых участков доли значительное количество аморфной массы фибрина. В просвете мелких бронхов небольшое количество серозного экссудата с небольшой клеточной инфильтрацией и единичными свободно лежащими эритроцитами. В просвете средних бронхов клеточная инфильтрация значительно более резкая. Эпителий слизистой оболочки бронхов местами слущен.

Вывод. Сливная острая катарально-фибринозная бронхопневмония. Резкое застойное полнокровие и тромбоз единичных крупных вен.

III серия исследований — легкие животных, погибших после раздражения электрическим током блуждающих нервов.

Кролик № 256. Погиб через 26 часов после опыта. Средняя доля правого легкого темнобурого цвета, уплотненная. При разрезе из нее выделяется кровянистая, пенящаяся жидкость. В остальных долях в месте вхождения кровеносных сосудов и бронхов имеются такие же небольшие участки уплотнения.

Микроскопическое исследование. Альвеолярные перегородки местами утолщены. В отдельных участках альвеолярные перегородки истончены, порваны, вследствие чего образовались относительно крупные воздушные пространства. Капилляры на большом протяжении значительно расширены, наполнены кровью. В просветах альвеол имеются форменные элементы. В небольшом проценте альвеол просветы сохранились свободными. Просветы части альвеол почти полностью сдавлены или их просветы заполнены серозным экссудатом и лейкоцитами. Имеется большое количество мелких очагов (в которых не различаются границы альвеол и альвеолярных перегородок), состоящих из большого числа полиморфноядерных лейкоцитов, полибластов и малых одноядерных блуждающих клеток. Просветы почти всех бронхов заполнены серозным экссудатом, клеточным инфильтратом (преимущественно лейкоцитами), кровью. Эпителий слизистых оболочек местами полностью слущен. Вокруг нескольких средних бронхов имеется широкий пояс капиллярной гиперемии.

Вывод. Очаговая катарральная бронхопневмония.

IV серия исследований — легкие животных, погибших после перерезки блуждающего нерва при предварительном удалении гипофиза.

Как указывалось в предыдущем сообщении, после предварительной гипопизектомии перерезка блуждающих нервов в большинстве случаев не сопровождается изменениями в легких. Исключения составляют два случая из десяти, в которых, несмотря на предварительную гипопизектомию, перерезка блуждающих нервов повела к изменениям в легких. Описание патологоанатомической картины этих двух случаев и составляет четвертую серию нашего исследования.

1) *Собака № 133.* Погибла через 1½ суток после операции. Легкие розоватого цвета, несколько увеличенные в размере, плотноватые.

Микроскопическое исследование. Альвеолярные перегородки несколько утолщены за счет расширенных капилляров, наполненных кровью. Просветы большинства альвеол заполнены серозным экссудатом. В альвеолярных перегородках и в альвеолах имеется немного свободно лежащих эритроцитов.

Вывод. Очаговый отек легких.

2) *Собака № 149.* Погибла через 2½ суток после операции. Легкие розоватого цвета. По краям имеются более бледные участки, значительно выступающие над общей поверхностью.

Микроскопическое исследование. Имеется значительное количество очагов расширенной капиллярной сети. В отдельных альвеолах содержится немного трансудата. Имеются мелкие очаги с расширенными альвеолами, имеющими истонченные стенки. В просвете одного среднего бронха содержится немного белкового эксудата с единичными клетками слущенного эпителия.

Вывод. Очаговая эмфизема. Очаговая гиперемия.

Учитывая замечания Frey и других авторов относительно того, что при перерезке блуждающих нервов на шее мы имеем дело с аспирационной пневмонией, мы обратили особое внимание на содержимое бронхов и бронхиол. Из большого числа просмотренных препаратов мы имели только в двух бронхах у двух различных кроликов наличие остатков растительной пищи.

В 24 случаях была произведена дополнительная окраска на присутствие микробов. Наличие микробов было обнаружено в 6 случаях: в 3 случаях при бронхопневмонии, в 1 случае при эмфиземе и в 2 случаях при отеке легких.

Таким образом, из всего вышеизложенного вытекает, что различные воздействия, примененные А. В. Тонких на блуждающие нервы (перерезка их на шее, раздражение индукционным током, раздавливание *g.g. podosa*), ведут к одинакового рода изменениям в легких, носящим характер или катаральной пневмонии, часто очаговой, или отека легких. Эти изменения в легких в большинстве случаев протекают в отсутствии микробов и не могут быть поставлены в связь с аспирированием пищи в легкие.

ВЫВОДЫ

1. Патологоанатомическая картина легких животных, погибших после перерезки блуждающих нервов на шее, носит характер или очаговой катаральной пневмонии или отека.

2. Такой же характер изменений обнаруживается в легких животных, погибших после раздавливания *g.g. podosa* или электрического раздражения блуждающих нервов на шее.

3. Эти изменения в легких в большинстве случаев протекают в отсутствии микробов и не могут быть поставлены в связь с аспирированием пищи в легкие.

4. Отсутствие в большинстве случаев воспалительных явлений в бронхах дает основание допустить возможность небронхогенного пути развития воспалительного процесса в легких при описанных выше воздействиях на блуждающие нервы.

В заключение считаю своим долгом выразить благодарность проф. В. Д. Цинзерлингу за любезный просмотр препаратов и консультацию.

NEURO-ENDOCRINE FACTORS IN THE ORIGIN OF PNEUMONIA

V. ANATOMO-PATHOLOGICAL CHANGES IN THE LUNGS IN «VAGAL PNEUMONIA»

I. Th. Shenger

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

Summary

The author has performed the anatomico-pathological investigation of the lungs of animals with the vagi subjected to the various influences described in the communication IV.

The results of this investigation are as follows.

1. The lungs of animals, after death owing to bivagotomy in the cervical part of the vagi present the picture of focal catarrhal pneumonia or oedema.

2. Changes of the same character are observed in the lungs of animals after death due to crushing of the nodose ganglia or to the electric stimulation of the cervical part of the vagi.

3. These changes in the lungs were in most cases not accompanied with the presence of microbes and can not be connected with the aspiration of food into the lungs.

4. The absence in most cases of symptoms of inflammation in the bronch permits to admit the possibility of a non-bronchogenic origin of the inflammation in the lungs brought about by subjecting the vagi to the above mentioned procedures.

Страница 680

ДЕЙСТВИЕ МЕТАБОЛИТОВ И СИНТЕТИЧЕСКИХ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ВЕГЕТАТИВНЫЕ ЦЕНТРЫ

Г. Н. Кассиль и Т. Г. Плотыцина

Институт физиологии Академии Наук СССР, Москва

Поступило 21 XII 1945

Многочисленными исследованиями, проведенными в Институте физиологии, было установлено, что различные вещества оказывают неодинаковое действие на животный организм в зависимости от того, введены ли они в кровь или в спинномозговую жидкость.

В последние годы школой Л. С. Штерн изучается действие различных вегетотропных веществ (фосфорнокислого калия, кальция, адреналина, инсулина, ацетилхолина, витамина В₁, метаболитов различных органов и т. д.) на животный организм при введении их, минуя гематоэнцефалический барьер, в желудочки мозга. Проведенные исследования выявили своеобразный антагонизм между центральными и периферическими отделами вегетативной нервной системы в отношении их реакции на одни и те же химические вещества.

Еще в 1938—1939-х годах мы показали, что тироксин, введенный непосредственно в желудочки мозга, вызывает общее угнетение животного и характерные сдвиги в различных физиологических системах, указывающие на повышение тонуса парасимпатической нервной системы. В дальнейшем эти работы были нами расширены и была поставлена задача более подробно изучить влияние метаболитов и синтетических гормонов щитовидной железы на животный организм при введении их в желудочки мозга, т. е. при непосредственном соприкосновении вводимых веществ с вегетативными нервными центрами.

Действие экстрактов щитовидной железы при введении их в боковые желудочки мозга описано в работе Stern, Battelli и Jauffret (1922). В 1926 г. Цейтлин и Хволес сделали попытку пересадить щитовидную железу в мозговые желудочки (неопубликованные опыты).

Неоднократно высказывалось мнение, что свое действие на организм щитовидная железа осуществляет через вегетативные центры (Oswald, 1925; Meyer, 1930; Schittenhelm и Eisler, 1933; Issekutz и сопр., 1925, 1937; Серейский, 1938). Введение метаболитов и синтетических гормонов щитовидной железы в желудочки мозга позволяет сосредоточить действие этих веществ на центрах обмена, находящихся в таламической области и тем самым изменить направление некоторых физиологических и биохимических процессов.

МЕТОДИКА

Опыты ставились на собаках. Метаболиты готовились обычным способом из щитовидной железы кошки (0,3 г ткани на 10 мл раствора Рингера при 37° и при постоянном насыщении O₂). Содержание иода в готовом препарате — 2—6 мг-%.

в зависимости от времени года. Метаболиты вводились собакам (10—12 кг весом) в следующих дозах: субокипитально 0.05—1.0 мл внутривенно 5—7 см³. Тироксин в подщелоченном рингеровском растворе вводился субокипитально в дозах 0.02—0.1 мг на 1 кг веса и в кровь в дозах 0.5—2.5 мг на 1 кг веса.

В контрольных опытах субокипитально вводились рингеровский раствор, глюкоза, животный уголь и т. д.

В отдельной серии опытов для получения стойкого и длительного эффекта мы пересаживали фрагменты щитовидной железы в желудочки мозга. Это давало возможность сосредоточить действие ее метаболитов на нервных центрах в течение длительного периода времени (рис. 1).

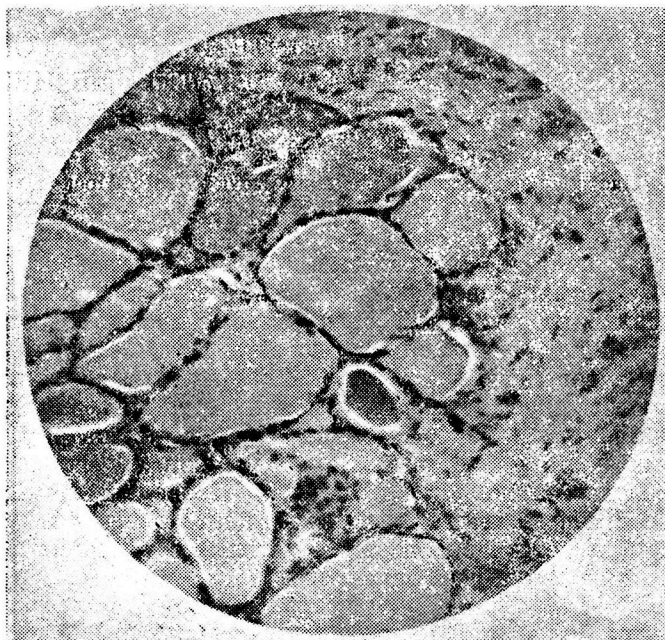


Рис. 1. Пересадка щитовидной железы в желудочки мозга (микрофотография). Собака убита через 6 недель после пересадки.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Состояние животных, поведение, температурная кривая

Введение препаратов щитовидной железы в кровь вызывает, как известно, возбуждение центральной нервной системы. Широко известно состояние повышенной возбудимости при гипертиреозе: беспокойство, суетливость, подвижность больных базедовой болезнью. Аналогичное состояние описано у животных (Pagon, 1913; Вальков, 1925; Sós, 1939, и др.). То же самое наблюдали и мы. Записанное методом актограмм суточное число движений у собаки повышалось при введении тироксина в кровь с 22—24% до 35—40% и выше.

Совершенно иная картина наблюдается при субокипитальном введении препаратов щитовидной железы. Приблизительно через 1—1½ часа у животного развивается постепенное угнетение центральной нервной системы. Животное сидит неподвижно, нередко поднимая голову вверх. Состояние его напоминает ступор. Нередко оно лежит без движений на полу. Отмечаются слабость и дрожь в конечностях, тонус

мускулатуры ослаблен, животное с трудом держится на ногах. Наблюдаемый эффект весьма сходен с эффектом, наступающим при введении в желудочки мозга кальция (Stern и Gautier, 1921; Demole, 1927; Росин и Хволес, 1934; Кассиль, 1938). Число движений, записанное методом актограммы, значительно снижается (с 22—24% до 13—14%). В первые несколько часов уменьшение числа движений выражено еще более резко (6—8%).

Субокципитальное введение рингеровского раствора, хотя и вызывает уменьшение числа движений (до 20—21%), но это уменьшение менее значительно, чем при субокципитальном введении тироксина.

Как показали наши данные, а также работы Серебровской (1944) и Рутберг (1945), субокципитальное введение различных изотонических растворов вызывает в некоторых случаях накопление лейкоцитов в спинномозговой жидкости и общее угнетение животного. Явления эти выражены значительно слабее, чем при введении препаратов щитовидной железы, и скорее исчезают, не оставляя после себя длительных и заметных сдвигов. Однако их необходимо учитывать при оценке полученных результатов.

При пересадке щитовидной железы в желудочки мозга у собак отмечается некоторое торможение, как бы изменение темперамента (вялость, апатия, пугливость). У некоторых животных мы наблюдали понижение тонуса мускулатуры (дрожь). Эти явления имели место в течение нескольких недель после операции. Число движений у одной из собак, записанное методом актограммы, уменьшилось с 22% до 6—8% в первые дни после пересадки и до 16—17% — в последующие.

Температура тела при субокципитальном введении препаратов щитовидной железы значительно повышается.

Энергетические процессы в организме¹

Начиная с работ Magnus Levy (1895), изучению действия гормонов щитовидной железы на энергетические процессы в организме посвящено огромное количество исследований. В настоящее время можно считать установленным, что интенсивность окислительных процессов в животном организме повышается при гипертиреозе и снижается при явлениях гипотиреоза. Аналогично гипертиреозу действует введение препаратов щитовидной железы, в частности тироксина. В то же время экстирпация щитовидной железы значительно снижает газообмен. Наименее изучен механизм длительности латентного периода, протекающего между введением препаратов щитовидной железы и повышением газообмена.

Действие тироксина на газообмен при введении его в подмозжечковую цистерну изучали Issekutz (1925), Issekutz и Dirner (1937), Issekutz, Leinzinger и Issekutz jun. (1937). Они показали, что даже очень малые дозы тироксина, значительно меньшие, чем обычные, повышают газообмен на 30—60%, если вводятся не в кровь, а субокципитально.

Наши опыты были поставлены на трахеотомированных собаках. Газообмен определялся по Киппинг (табл. 1).

Наши данные показывают, что после субокципитального введения метаболитов щитовидной железы и тироксина потребление кислорода и выделение углекислоты повышается на 30—40%. При этом латентный период действия препаратов щитовидной железы сокращается до 1—1½ часов. В некоторых опытах повышение газообмена наступало через

¹ Опыты проведены совместно с Е. М. Берковичем.

² Физиологический журнал, № 6

Таблица 1

Влияние метаболитов щитовидной железы на энергетические процессы в животном организме

№ опыта	Собака	Вес (в кг)	Время	Потребление O ₂ в 1 минуту (в см ³)	Выделение CO ₂ в 1 минуту (в см ³)	ДК		
1	Ц.	16	Норма	105.0	71.4	0.66		
			Введено субокипитально 0.1 мл метаболита (соответствует 3 мг ткани щитовидной железы)					
			Через 2 часа	155.9	107.1	0.68		
			» 4 »	134.9	94.8	0.7		
» 24 »	97.5	64.0	0.66					
2	Ц.		Норма	106.5	75.9	0.71		
			Введено в вену 9.2 мл метаболита (соответствует 275 мг железа)					
			Через 2 часа	109.0	70.1	0.64		
			» 24 »	131.5	106.7	0.8		
» 48 часов	123.9	66.9	0.54					
3	В.	20	Норма	130.0	100.0	0.8		
			Введено субокипитально 0.5 мг тироксина					
			Через 2 часа	215.0	186.0	0.87		
» 4 »	135.0	110.0	0.8					
4	О.	14	Норма	103.0	90.0	0.9		
			Введено субокипитально 1.4 мг тироксина					
			Через 2 часа	143.3	107.0	0.7		
			» 4 »	130.2	104.0	0.8		
			» 6 часов	152.0	127.0	0.83		
			» 24 часа	142.6	97.5	0.69		
			» 72 »	135.0	101.0	0.74		
» 96 часов	138.5	102.3	0.73					
» 144 часа	128.0	86.0	0.67					
5	В.	20	Норма	133.0	110.0	0.83		
			Введено в вену 20 мг тироксина					
			Через 2 часа	127.0	106.0	0.84		
			» 6 часов	130.0	112.0	0.8		
			» 24 часа (сильное возбуждение)	203.0	167.0	0.82		
Через 48 часов	133.0	113.0	0.85					

45 минут после субокипитального введения тироксина в боковой желудочек мозга. Наибольшее повышение обмена при субокипитальном введении совпадает с периодом глубокого угнетения животного (через 2—3—4 часа после введения). Затем интенсивность газообмена постепенно снижается. В немногих случаях мы наблюдали более длительный эффект (48—72—144 часа).

Состояние гематоэнцефалического барьера, состав крови и спинномозговой жидкости

Проницаемость гематоэнцефалического барьера по отношению к некоторым кристаллоидам при субокципитальном введении тироксина и метаболитов щитовидной железы значительно повышается, что является, по видимому, результатом неспецифического раздражения структурных элементов барьера. Такое повышение проницаемости мы наблюдали при введении в подмозжечковую цистерну самых различных веществ. Раздражение оболочек, накопление лейкоцитов, значительные сдвиги в составе спинномозговой жидкости могут явиться факторами, понижающими резистентность барьера.

Регулирующая функция гематоэнцефалического барьера в значительной степени нарушается как при субокципитальном введении препаратов щитовидной железы, так и при пересадке железы в желудочки мозга. Состав спинномозговой жидкости претерпевает при этом характерные изменения (табл. 2), выражающиеся в следующем: снижение рН, концентрации редуцирующих веществ, концентрации калия, коэффициента $K:Ca$, концентрации фосфора; повышение коэффициента $Ca:P$, концентрации лецитина, холестерина, кетоновых тел.¹ В крови отмечается снижение концентрации редуцирующих веществ, лецитина, холестерина, кетоновых тел. Концентрация кальция несколько нарастает, коэффициент $K:Ca$ падает.

Состояние гематоэнцефалического барьера и состав спинномозговой жидкости характеризуют общее угнетение с преобладанием тонуса парасимпатических центров.

При введении препаратов щитовидной железы в кровь характерных изменений в состоянии гематоэнцефалического барьера отметить не удается. Имеют место следующие сдвиги в составе крови и спинномозговой жидкости: концентрация редуцирующих веществ либо не изменяется, либо нарастает, процентное содержание калия и кальция повышается. Нарастает также концентрация лецитина и холестерина. Коэффициент $K:Ca$ в спинномозговой жидкости, как правило, повышается, $Ca:P$ падает, что, по данным школы Л. С. Штерн, характеризует повышенную возбудимость центральной нервной системы, в частности симпатических центров.

Сдвиги, отмеченные при введении препаратов щитовидной железы в кровь, значительно отличаются от сдвигов при введении тех же препаратов в желудочки мозга. В этом сказывается антагонистическая реакция центральных и периферических отделов вегетативной нервной системы на один и тот же химический возбудитель.

Биологические свойства крови и спинномозговой жидкости

Неоднократно высказывалось мнение (Asher, 1929; Abelin, 1930), что эффект, вызванный введением гормонов щитовидной железы в организм, обусловлен образованием продуктов межклеточного обмена, биологическая активность которых возрастает по мере их накопления в жидких средах организма. Это тем более вероятно, что даже через очень короткий срок после введения тироксин в крови не обнаруживается (Romeis, 1923; J. Воё и Elmer, 1932, и др.).

В отдельной серии опытов мы изучали биологическую активность крови и спинномозговой жидкости при введении препаратов щитовидной железы в кровь и в желудочки мозга.

¹ Опыты Р. А. Рутберг.

Таблица 2
Состав крови и спинномозговой жидкости (с. м. ж.) при пересадке щитовидной железы в желудочки мозга

Дата	Вес (в кг)	Редуцирующие вещества		К		С ₁		Р		К : Са		Са : Р	
		кровь	с. м. ж.	кровь	с. м. ж.	кровь	с. м. ж.	кровь	с. м. ж.	кровь	с. м. ж.	кровь	с. м. ж.
7 V	8.4	76	60	18.1	11.7	13.6	7.4	4.11	1.2	1.33	1.58	3.3	6.1
14 V	8.5	79	60	23.4	11.7	14.6	6.0	3.72	1.2	1.6	1.95	3.95	5.0
15 V													
19 V	8.4	59	36	14.2	7.24	13.4	7.6	5.11	1.43	1.06	0.5	2.6	5.3
26 V	8.3	44	44	18.3	7.16	12.4	7.6	4.87	0.81	1.56	0.94	2.6	9.3
1 VI	8.5	44	44	17.82	8.66	12.2	6.0	4.49	1.1	1.46	1.44	2.7	5.5
9 VI	9.1	27	29	16.18	6.31	15.0	6.8	4.5	0.7	1.06	0.93	3.3	9.7
15 VI	9.1	51	35	16.82	5.46	12.0	6.6	6.55	1.3	1.4	0.83	1.83	5.95
21 VI	9.0	67	54	16.4	6.17	12.4	5.6	4.58	0.33	1.3	1.1	2.7	17.0
3 VII	9.0	102	62	15.26	7.81	13.6	6.4	5.0	0.5	1.1	1.2	2.72	15.8

Пересадка в боковой желудочек мозга одной щитовидной железы

Примечание. Собака убила 5 VII. В желудочках мозга — функционирующие фрагменты щитовидной железы.

Ввиду того, что нас интересовал вопрос о роли центральной нервной системы в образовании биологически активных веществ при введении препаратов щитовидной железы, во всех сериях опытов, наряду с артериальной, изучалась также кровь, оттекающая от мозга. Так же, как и в предыдущих наших работах, исследовалась кровь, полученная из продольного синуса.

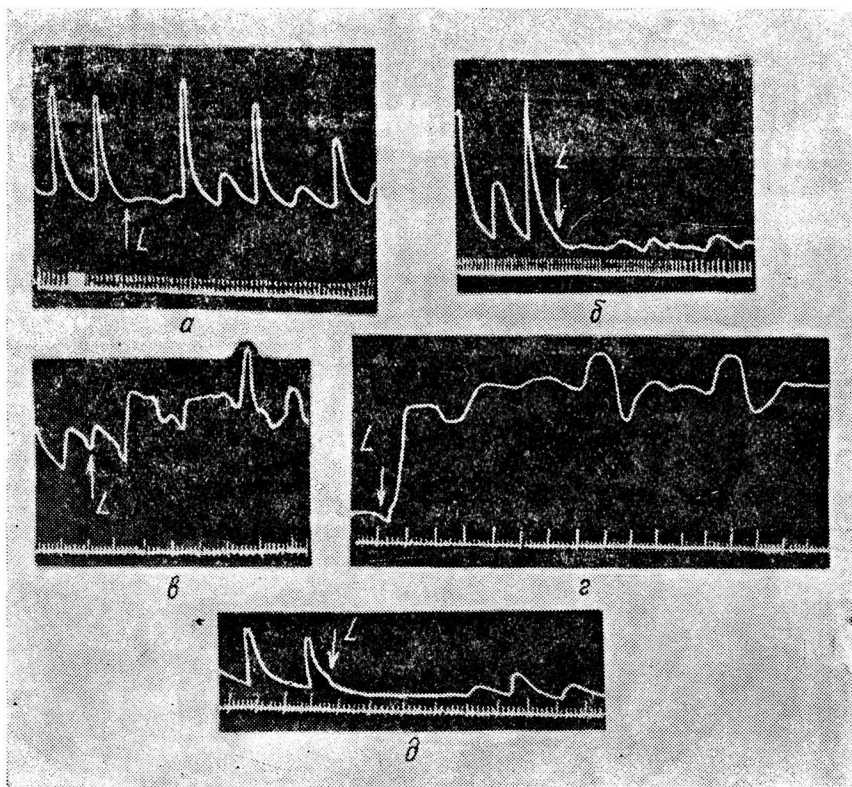


Рис. 2. Действие спинномозговой жидкости на гладкую мускулатуру желудка лягушки.

Действие спинномозговой жидкости: *a* — полученной в норме; *б* — полученной через 24 часа после субокципитального введения тироксина (симпатический эффект); *в* — полученной через 48 часов (парасимпатический эффект); *г* — полученной через 96 часов (парасимпатический эффект); *д* — полученной через 120 часов (симпатический эффект). Отметка времени — 10 секунд.

Изучалось действие плазменной сыворотки на изолированное сердце, гладкую мускулатуру желудка (рис. 2), меланофоры лягушки, на спинную мышцу пиявки и на содержание сахара в крови кролика.

После субокципитального введения тироксина и метаболитов щитовидной железы биологическая активность крови в спинномозговой жидкости повышается. Через 4 часа отмечается обычно нарастание симпатического эффекта, особенно сильно выраженное в спинномозговой жидкости. Постепенно симпатический эффект сменяется парасимпатическим. В некоторых случаях парасимпатический эффект наиболее выражен через 24 часа, в некоторых случаях через 48 часов. При этом в оттекающей от мозга крови парасимпатический эффект выражен обычно более резко, чем в артериальной крови (рис. 3 и 4). Через некоторый промежуток времени (48—72 часа) парасимпатический эффект в отте-

кающей от мозга крови сменяется симпатическим и через 72—96 часов в крови и спинномозговой жидкости преобладает симпатический эффект.

Через 96—120 часов цикл как бы повторяется и снова можно отметить преобладание парасимпатического эффекта (рис. 4).

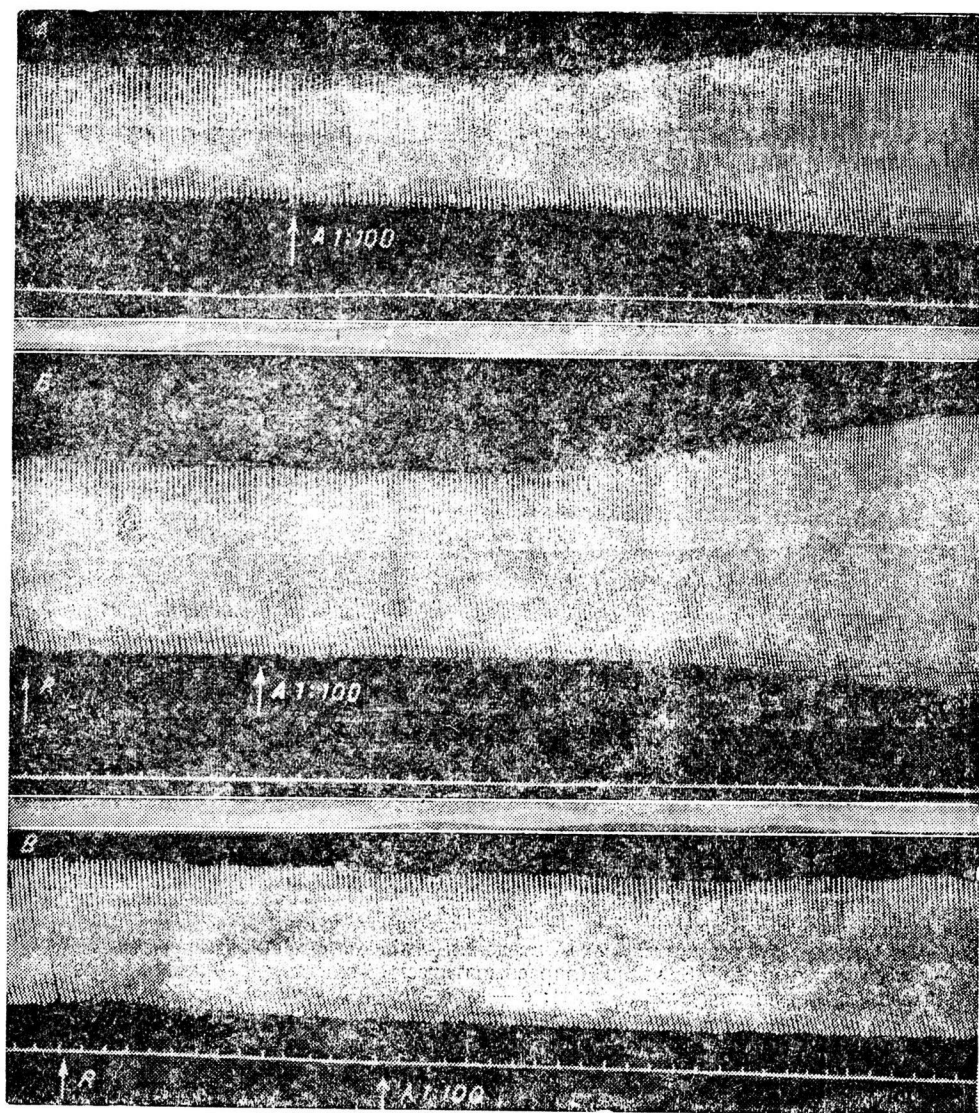


Рис. 3. Действие сыворотки плазмы артериальной крови на изолированное сердце лягушки.

А — действие сыворотки, полученной в норме; Б — действие сыворотки через 4 часа после субкубитального введения тироксина; В — действие сыворотки через 24 часа после субкубитального введения тироксина. Отметка времени — 10 секунд.

Опыты на спинной мышце пиявки показали, что после субкубитального введения препаратов щитовидной железы в спинномозговой жидкости увеличивается содержание ацетилхолиноподобных веществ (с. 0.03 до 0.1—0.5 γ -%).

Содержание меланотропного гормона не изменяется.

Длительное обследование животных (в некоторых опытах до 30 дней) после однократного введения тироксина показало, что сдвиги в составе крови и спинномозговой жидкости сохраняются в течение многих дней.

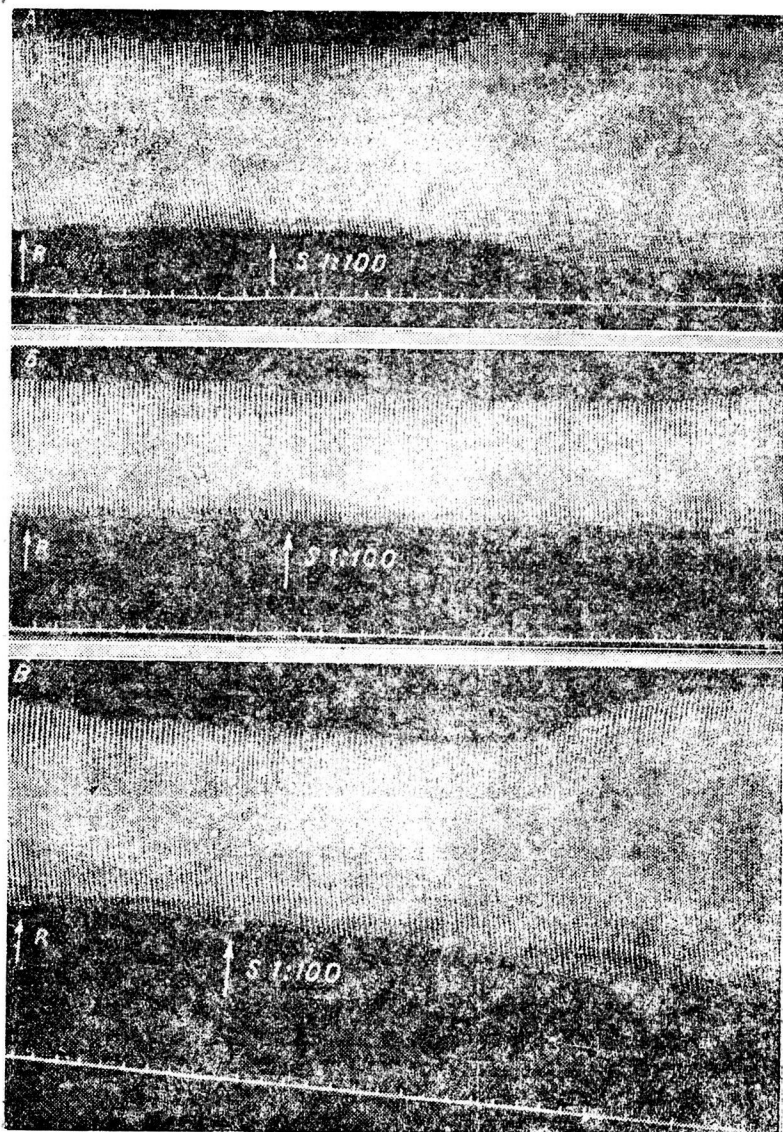


Рис. 4. Действие «сыворотки плазмы крови, оттекающей от мозга на изолированное сердце лягушки.
Обозначения те же, что на рис. 3.

При этом наблюдается некоторая периодичность явлений. В крови и спинномозговой жидкости можно обнаружить периоды преобладания как симпато-, так и парасимпатомиметических веществ. Такого рода периодичность, наблюдаемая и у нормальных собак, обостряется и углубляется после субокипитального введения препаратов щитовидной железы. При этом из мозга в кровь (и, повидимому, в спинномозговую

жидкость) поступают в значительном количестве биологически активные вещества как симпати-, так и парасимпатомиметического характера.

При подкожном введении кроликам спинномозговой жидкости собаки, полученной после субокципитального введения тироксина, содержание сахара в крови кроликов снижается (табл. 3), что указывает на

Таблица 3

Концентрация сахара в крови кролика при инъекции спинномозговой жидкости собаки, полученной после субокципитального введения тироксина

Животное	Время	Сахар (в мг-%)	
		кровь	спинномозговая жидкость
Нормальная собака	10 часов	75	57
	Субокципитальное введение 0.5 мг тироксина		
Кролик	14 часов	62	23
	14 »	92	—
	Введение под кожу спинномозговой жидкости, полученной после субокципитального введения тироксина		
	15 часов	66	—
	16 »	60	—
	17 »	59	—
	18 »	48	—
19 »	84	—	

появление в спинномозговой жидкости собаки каких-то инсулиноподобных веществ. Наличие таких же веществ можно было обнаружить при субокципитальном введении тироксина панкреотомированным собакам.

Опыты с сахарной нагрузкой

В этой серии опытов было изучено содержание сахара в крови при сахарной нагрузке. Как и в предыдущих сериях, препараты щитовидной железы вводились в кровь и в желудочки мозга.

Как показывают наши данные, при субокципитальном введении тироксина наблюдается значительное снижение гликемической кривой при сахарной нагрузке. Это снижение наступает большей частью через два-три дня после введения тироксина. В момент наиболее выраженного эффекта, описанного в предыдущих сериях опытов (в течение первых суток), гликемическая кривая при сахарной нагрузке мало изменяется. Наиболее выраженное снижение мы наблюдали через 3—6—12 дней. В этих случаях среднее повышение равно 8—10—14%, в то время как в норме оно составляет 60—80%.

При введении тироксина в кровь гликемическая кривая при сахарной нагрузке несколько повышается.

В этом отношении наши данные сходятся с опытами Mark (1926), который также наблюдал повышение гликемической кривой у собак, получавших *per os* большие количества щитовидной железы.

Как показывают наши данные, опыты с сахарной нагрузкой дают диаметрально противоположные результаты в зависимости от того, введен ли тироксин в кровь или в желудочки мозга. Интересно отметить, что при субокципитальном введении тироксина содержание гликогена в мышцах, по нашим данным, повышается (2% до введения тироксина, 2,65% после введения и соответственно: 1,6—1,72%, 3,1—3,9%, 2,1—2,75% и т. д.), а при введении тироксина в кровь снижается (1,75—1,11%; 1,8—1,6% и т. д.). Аналогичные данные отметили при введении тироксина в кровь Abelin и Vuille (1928), Schittenhelm и Eisler (1933).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДЫ

1. Введение метаболитов и синтетических гормонов щитовидной железы в желудочки мозга вызывает значительные изменения химического состава, биологических и физико-химических свойств спинномозговой жидкости и крови.

Нарушаются как защитная, так и регуляторная функции гематоэнцефалического барьера. Изменения в составе спинномозговой жидкости характеризуют общее угнетение нервной системы, наряду с повышением тонуса парасимпатических центров. Сдвиги в составе крови и спинномозговой жидкости, вызванные однократным введением тироксина в желудочки мозга, сохраняются в течение длительного периода времени.

2. Стимулирующее действие метаболитов щитовидной железы и тироксина на газообмен при введении в желудочки мозга выявляется во много раз скорее и под влиянием значительно меньших доз, чем при введении тех же препаратов в кровь.

Этим подтверждается высказанное впервые Oswald (1925) предположение, что гормон щитовидной железы осуществляет свое действие через вегетативные центры. К аналогичным выводам приходят Ellinger (1922), Fleischmann (1927), Reinwein и Singer (1928), Anselmino, Eichler и Schlossmann (1929), Schittenhelm и Eisler (1933), Issekutz и сотр. (1925—1937).

Как показывают наши данные, гормон щитовидной железы действительно стимулирует основной обмен через вегетативные центры. В то же время механизм действия гормонов щитовидной железы на другие физиологические процессы значительно сложнее и требует дальнейшего изучения.

3. Эффект, вызванный введением метаболитов щитовидной железы и тироксина в желудочки мозга по ряду показателей отличается от обычного эффекта, полученного при введении тех же препаратов в кровь (табл. 4).

4. При введении препаратов щитовидной железы в желудочки мозга отмечается значительное повышение биологической активности спинномозговой жидкости, а также крови, притекающей к мозгу и оттекающей от него. При длительном обследовании удается обнаружить ритмическую смену симпатической и парасимпатической активности крови и спинномозговой жидкости.

5. Сдвиги, наблюдающиеся при субокципитальном введении метаболитов щитовидной железы и тироксина сохраняются в течение продолжительного времени, причем амплитуда их периодически изменяется.

6. Пересадка щитовидной железы в желудочки мозга дает приблизительно такие же изменения в составе крови и спинномозговой жидкости, как и введение тироксина. В тех случаях, когда наступало приживление железы, у животных наблюдалось некоторое торможение активности.

Таблица 4

Действие метаболитов и синтетических гормонов щитовидной железы при введении их в кровь и в желудочки мозга

Показатели	При введении в кровь	При введении в желудочки мозга
Состояние животного	Возбужденное	Угнетенное
Подвижность (по актограмме)	35—40% ⁰	6—8% ⁰
Состав спинномозговой жидкости:		
рН	Не изменяется	Снижается
калий	Повышается	»
кальций	Не изменяется	Слегка повышается
К : Са	Повышается	Снижается
фосфор	Повышается	Снижается
Са : Р	Снижается	Повышается
Биологические свойства спинномозговой жидкости:		
Содержание парасимпатомиметических веществ	Слегка повышается	Значительно повышается
Содержание симпатомиметических веществ	Значительно повышается	Слегка повышается
Содержание ацетилхолиноподобных веществ	Не изменяется	Повышается
Содержание меланогормона	Не изменяется	Не изменяется
Углеводный обмен:		
Концентрация редуцирующих веществ в крови и спинномозговой жидкости	Повышается или не изменяется	Снижается
Концентрация сахара	То же	»
Содержание гликогена в мышцах	Снижается	Повышается
Гликемическая кривая при нагрузке	Повышается	Снижается

вялость, пугливость, уменьшение подвижности. В тех случаях, когда железа не приживалась, все указанные изменения имели менее постоянный характер. Надо полагать, что при распаде трансплантатов в спинномозговую жидкость поступает некоторое количество содержащихся в нем гормонов.

ЛИТЕРАТУРА

- Вальков А. В. Сб., посвящ. И. П. Павлову, 363, 1925.
 Кассиль Г. Н. Дисс., 1928; Тр. Инст. физиол. НКП, 3, 57, 1938; Рефераты Отдел. биол. наук АН СССР, 1944.
 Кассиль Г. Н., Е. М. Беркович и Т. Г. Плотичина, Бюлл. эксп. биол. и мед., 9, 203, 1940.
 Кассиль Г. Н. и Т. Г. Плотичина. Бюлл. эксп. биол. и мед., 8, 50, 1939; № 7—8, 26, 1943.
 Росин Я. А. и Г. Я. Хволес, Сб, трудов Инст. физиол. НКП, 1, 38, 1934.
 Серебровская Ю. А. Дисс., 1944.
 Серейский М. Я. Врач. дело, № 6, 443, 1938.

- Хволес Г. Я., Сб. трудов Инст. физиол. НКП, 7, 26, 1934.
 Штерн Л. С., Булл. эксп. биол. и мед., 1—2, 1944.
 Штерн Л. С. и сотрудники. Гемато-энцефалический барьер. 1935.
 Abelin J., Handb. d. norm. u. pathol. Physiol., 16/1, 94, 1930.
 Abelin J. u. R. Vuille, Endokrinol., 2, 248, 1928.
 Anselmino K. I., Eichler u. Schlossmann, Biochem. Ztschr., 205, 481, 1929.
 Asher L., Handb. d. inner. Sekretion hrsg. v. M. Hirsch., 2, 168, 1929.
 Böe J. u. W. Elmer, Klin. Wschr., 77, 21, 1932.
 Demole V., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 120, 229, 1927.
 Ellinger, Ztschr. f. physiol. Chem., 179, 11, 1922.
 Fleischmann W., Biochem. Ztschr., 187, 324, 1927.
 Issekutz B. Wien. Klin. Wschr., 43, 1325, 1925.
 Issekutz B. u. B. Issekutz jun., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 177, 442, 1935.
 Issekutz B., M. Leinzinger und B. Issekutz jun., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 185, 673, 1937.
 Issekutz B. und L. Dirner, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 185, 685, 1937.
 Kunde M. M., Amer. J. Physiol., 82, 195, 1927.
 Levy A. Magnus. Berl. Klin. Wschr., 30, 650, 1835.
 Mansfeld G., Klin. Wschr., 74, 884, 1935.
 Mark R., Pflüg. Arch., 211, 523, 1926.
 Meyer H., Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Therapie, 38, 1, 1930.
 Oswald A., Klin. Wschr., 4 1053, 1925.
 Reinwein H. u. W. Singer, Biochem. Ztschr., 197, 152, 1928.
 Parhon M., J. de Physiol. et de Pathol. génér., 15, 75, 1913.
 Romeis B., Bioch. Ztschr., 135, 85, 1823; 140, 500, 1923.
 Schittenhelm A. u. B. Eisler, Ztschr. f. ges. exp. Mediz., 86, 275, 1933.
 Sós J., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 192, 78, 1939.
 Stern L., F. Battelli et J. Jauffret. C. R. Soc. Biol., 86, 753, 1922.
 Stern L. et R. Gautier, Arch. Suisse de neurol. et de Psych., 8, 215, 1921.

ACTION OF METABOLITES AND SYNTHETIC HORMONES OF THE THYROID GLAND UPON VEGETATIVE CENTERS

G. N. Kassil, and T. G. Plotitzina

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

Summary

In several experimental series, preparations of metabolites of the thyroid gland, obtained by means of the method of L. Stern, thyroxine and diiodotyrosine were introduced in the cerebral ventricles, and in a separate-group of experiments thyroid gland fragments were transplanted into the cerebral side-ventricles. In the control series, the same preparations were introduced in the blood. Experiments were also performed with the introduction of Ringer solution in the cerebral ventricles.

1. Introduction of metabolites and synthetic hormones of the thyroid gland in the cerebral ventricles leads to a considerable change of the chemical composition and biological and physico-chemical properties of spinal fluid and blood.

The protective and regulative functions of the haemato-encephalic barrier are thereby disturbed. The changes in the spinal fluid are typical of general depression associated with increased tonus of the parasympathetic centres. The changes of composition of the spinal fluid and blood, brought about by one injection of thyroxine into the cerebral ventricles, are retained for a considerable time.

2. The stimulating action of the metabolites of the thyroid gland and of thyroxine, introduced in the cerebral ventricles, upon gas exchange sets in much earlier and under the action of much smaller doses than in case these agents are introduced in the blood.

This confirms the view, first advanced by Oswald (1925), that the hormone of the thyroid gland acts through the medium of the vegetative centers.

According to our data, the stimulating effect of the thyroid hormone upon the basal metabolism actually takes place via the vegetative centers; the action of the thyroid hormone upon other physiological processes is, however, more complicated and demands further investigation.

3. The effect of the introduction of metabolites of the thyroid gland and of thyroxine in the cerebral ventricles differs in many respects from the usual effect obtained by their introduction in the blood.

4. Under the influence of the introduction of thyroid preparations in the cerebral ventricles there takes place a considerable increase of the biological activity of the spinal fluid and of the blood flowing to and from the brain. In the course of observations continued during a long time, rhythmic changes of this activity from sympathetic to parasympathetic and vice versa was registered in the blood and spinal fluid.

5. The changes produced by the introduction of thyroid metabolites and thyroxine in the cerebral ventricles are retained for a considerable time, and their degree is subject to periodical variations.

6. The changes in the composition of the blood and spinal fluid, produced by transplantation of thyroid gland into the cerebral ventricles, are approximately the same as those produced by the introduction of thyroxine. In those cases when the implantation was successful, the animal exhibited signs of inhibition of activity, timorousness, inertness, and reduced mobility; these symptoms were less constant when the implantation was unsuccessful; it may be supposed, therefore, that in the course of the decay of the transplanted tissue a certain quantity of its hormones passes into the spinal fluid.

АНТАГОНИЗМ И СИНЕРГИЗМ МЕЖДУ НАРКОТИКАМИ И СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ В ДЕЙСТВИИ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

СООБЩЕНИЕ I. ПРОБУЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКИХ АМИНОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К ХЛОРАЛГИДРАТУ И МЕДИНАЛУ

С. Я. Арбузов

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

Поступило 29 I 1946

Исследованиями Barger и Dale (1910) было положено начало изучению связи между химической структурой и действием симпатомиметических аминов.

За последнее десятилетие это изучение приняло широкий размах в связи с обнаружением у некоторых симпатомиметических аминов (бензедрин, первитин и др.) стимулирующего действия на центральную нервную систему. Способность этих веществ снижать чувство утомления, повышать физическую и умственную работоспособность, резко сокращать потребность во сне выдвинула их в разряд физиологических стимуляторов. Как известно, эти амины стали применяться в современных армиях, а также на ряде производств в ночное время и пр., в целях борьбы с утомлением и для повышения тонуса всего организма. Одновременно с этим было установлено, что ряд симпатомиметических аминов способен прерывать глубокий сон человека и животных, в том числе зимнюю спячку (Коштоянц и Митрополитанская, 1943). Кроме того, было обнаружено, что эти вещества являются антагонистами наркотиков, и поэтому они получили весьма удачное название «пробуждающих аминов».

Еще в 1913 г. Airila, а в 1915 г. Morita показали, что эфедрином можно прервать легкий хлоралгидратовый наркоз. Затем экспериментальные исследования в этом направлении с эфедрином были надолго прерваны; но в клинической практике накопились наблюдения о том, что применение больших доз эфедрина у астматиков в некоторых случаях вызывает бессонницу и двигательное возбуждение. Терапевтическое использование этих свойств эфедрина началось после того, как Janota (1931) и независимо от него Doyle и Daniels (1931) применили его при лечении патологического сна и особенно нарколепсии, а Ragainsky и Bourgne (1931) с успехом испытали эфетонин (синтетический эфедрин) при авертиновом наркозе.

Наибольшее признание в качестве пробуждающих средств симпатомиметические амины получили со времени введения в практику бензе-

дрин (фенамина), а затем первитина. Впервые Alles (1933) в опытах на животных нашел, что бензедрин обладает антагонистическим действием по отношению к наркотикам.

Первое клиническое сообщение о блестящем действии бензедрина при нарколепсии появилось в 1935 г. (Prinzmetal и Bloomberg), при этом оказалось, что указанный амин действует втрое сильнее, чем эфедрин при том же состоянии. С этого времени начались поиски новых «пробуждающих аминов» и более детальное установление закономерностей связи между химической структурой и действием симпатомиметических аминов, причем особое внимание было обращено на фенилзамещенные алифатические амины, как обладающие наиболее эффективным действием в этом направлении.

Последующие многочисленные клинические наблюдения этот эффект действия бензедрина при нарколепсии подтвердили (Ulrich и Garr, 1936; Peole и Guttman, 1936; Серейский, 1943, и мн. др.), причем было установлено, что бензедрин не только ограничивает ненормальную потребность во сне, но имеет влияние на настроение и работоспособность; при даче бензедрина была отмечена отчетливая эуфория, оптимизм, веселость, уменьшение усталости и повышенная энергия. Массовые опыты на здоровых людях и экспериментальные исследования (Myerson, 1936; Nathanson, 1937; Davidoff и Reifenstein, 1937; Lehoczky, 1938; Bahsen и Jacobsen, 1938; Orzechowsky, 1941; Riechert и Schmieder, 1941; Pellmont, 1942; Гинецинский с сотрудниками, 1943; Закусов, 1943; Коштоянц и Митрополитанская, 1943; Лазарев, 1943; Михельсон и Гусинский, 1943; Аринкин, 1944; Виноградов с сотрудниками, 1944; Кузнецов, 1944 и др.) дали достаточные обоснования для применения бензедрина (фенамина) и первитина с указанными целями.

Одновременно с этим были накоплены и экспериментальные наблюдения по антагонизму этих веществ с наркотиками (Moritsch, 1932; Enders, 1936; Reifenstein и Davidoff, 1938; Hauschild, 1938; Haffner, 1938; Jacobsen и др., 1938; Larsen, 1938; Lumière и Meyer, 1938; Alles, 1939; Orth и др., 1939; Tainter и др., 1939; Orzechowsky, 1941; Reifenstein, 1941; Koll и Ergang, 1942; Кузнецов, 1944). Этими работами было установлено, что антагонистическим действием по отношению к наркотикам обладают, главным образом, первичные, вторичные и третичные изопропиламины, у которых фениловая группа стоит в β -положении. У оксизамещенных изопропиламинов в алифатической цепи значительно ослабляется антинаркотическое действие, а у оксизамещенных в бензольном ядре оно полностью уничтожается. Опытами указанных авторов было, кроме того, показано, что вещества, которые обладают пробуждающим действием на животных, имеют также и выраженное стимулирующее действие на нервную систему человека.

В последние годы подвергнуто изучению влияние симпатомиметических аминов на теплообразование (Haffner, 1938; Pick и др., 1939; Jacobsen, 1939; Kiessig, 1941; Orzechowsky, 1941) и установлено, что некоторые из них имеют выраженное гипертермическое действие; оно развивается параллельно с пробуждающим эффектом этих веществ. Следует указать, что аналогичный параллелизм обнаруживается и у ряда других аналептиков, обладающих пробуждающим действием (кардиазол, корамин и др.), как это показано недавно Hahn (1943).

Накопленные экспериментальные и клинические наблюдения позволяют несколько ближе подойти как к пониманию механизма действия симпатомиметических аминов, так и к установлению более точных закономерностей связи между их структурой и действием. Однако единого взгляда на механизм действия этих аминов нет. Имеются данные о том, что эти вещества, возбуждая высшие симпатические центры, тем

самым оказывают стимулирующее действие на анимальную центральную нервную систему; этим и можно объяснить антинаркотическое действие их.

Наряду с этим, существуют противоположные данные. Так, например, Larsen (1938) показал, что пробуждающее действие симпатомиметических аминов не идет параллельно с их сосудистым действием. Он указывает на то, что бензедрин, эфедрин и веритол вызывают приблизительно одинаковый сосудистый эффект, в то время как пробуждающее действие их определяется соотношением

$$1 : \frac{1}{20} : 0.$$

В то же время им обнаружено, что *N*-изопропил- β -фенилизопропил-амин хотя и превосходит по действию на центральную нервную систему эфедрин, но обладает очень незначительным сосудосуживающим действием. Имеется и ряд других исследований, которыми также установлено, что в действии симпатомиметических аминов нет единого механизма. Blume (1943) установил, что первитин действует на все части центральной нервной системы. Васильева (1941) при биохимических исследованиях крови после введения бензедрина не получила типичного симпатомиметического влияния. Губарь (1944) при воздействии фенамина на кору головного мозга в области крестовидной извилины обнаружил повышение тонуса вазоконстрикторов. Кузнецов (1944) в своих опытах показал, что после удаления верхних шейных симпатических ганглиев у кошки еще сохраняется, хотя и в ослабленном виде, как «центральное», так и периферическое действие фенамина. Cameron и Rosanin считают приписываемое фенамину симпатикотропное действие ошибочным, так как фенамин обладает широким стимулирующим действием на гладкую мускулатуру. К такому же выводу приходят Iglayer и Altschule (1940), наблюдавшие после разрушения у животных головного и спинного мозга обычное действие фенамина. Это же наблюдается и при выключении симпатических ганглиев никотином.

Все эти данные свидетельствуют о том, что механизм действия симпатомиметических аминов пока еще остается неясным. Повидимому, эти вещества воздействуют на определенные центры коры головного мозга и гипоталамической области (Morita, 1915; Cloetta и др., 1924; Schulz и Deckner, 1941; Серейский, 1943; Кузнецов, 1944, и др.), а такие явления при действии симпатомиметических аминов, как тремор рук, указывают также на возможность приложения их действия и в экстрапирамидной системе; поэтому локализовать более определенно точки приложения этих веществ в центральной нервной системе — весьма важная задача последующих исследований.

Работой Кузнецова было положено у нас начало изучению пробуждающего действия фенамина. Занимаясь изучением пробуждающего действия различных веществ (кардиазол, корамин и др.), мы решили исследовать в этом направлении и действие симпатомиметических аминов на позвоночных животных, стоящих на различных ступенях эволюционного развития. В начальной стадии опыты проведены на интактных низших позвоночных животных — грызунах.

Самый термин «эволюционная физиология», впервые предложенный акад. Северцовым, получил всеобщее признание. Эволюционный метод, нашедший широкое развитие в нашей отечественной физиологии (школы Павлова, Орбели, Коштыянца и др.), пока еще мало применяется при решении фармакологических проблем. Этот метод может оказаться эффективным как для изучения механизма действия различных лекарственных веществ, так и для выяснения точек их приложения, особенно в центральной нервной системе, что важно и для понимания действия их.

на человека. Вероятно, он окажется полезным и для суждения о некоторых закономерностях связи между структурой и действием различных фармакологических агентов.

МЕТОДИКА ОПЫТОВ И ИССЛЕДУЕМЫЕ ВЕЩЕСТВА

Наша первая работа с симпатомиметическими аминами проведена на морских свинках. В качестве показателя действия аминов на вегетативную нервную систему мы избрали измерение температуры тела у подопытных животных, так как теплорегуляция тесно связана с симпатической нервной системой; согласно детальным экспериментальным исследованиям Орбели и Тонких (1928), импульсы из гипоталамической области достигают очагов теплообразования по симпатическим путям.

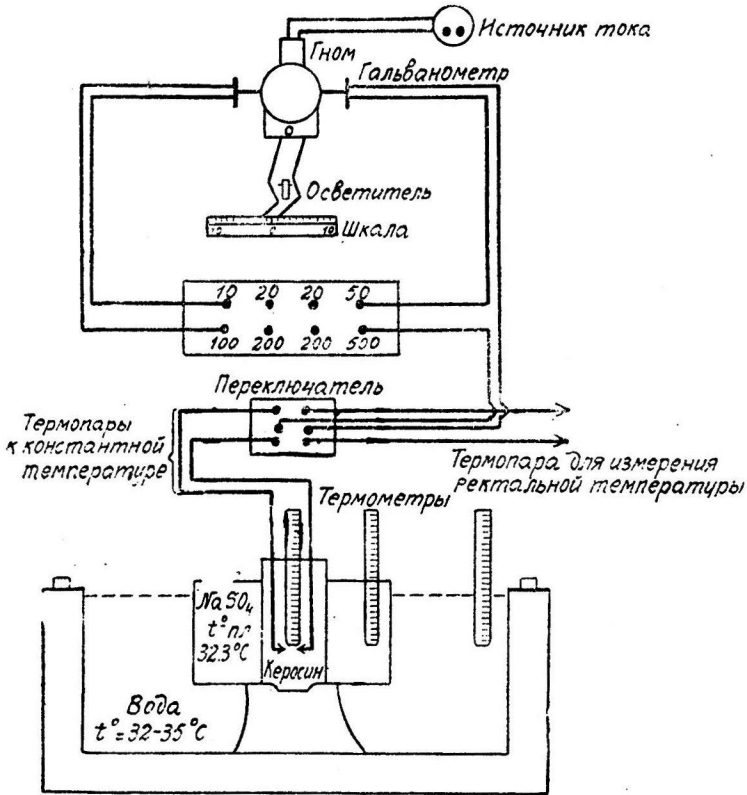


Рис. 1. Схема термодатчика для одновременного измерения подкожной и ректальной температуры.

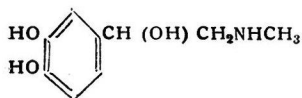
Измерение температуры у подопытных животных проводилось одновременно подкожно и ректально двумя термопарами, что дало возможность косвенно судить и о сосудистом действии испытуемых веществ в различных областях тела. Температура измерялась с точностью до 0.1°C .

Для того, чтобы получить постоянство температуры у константных термодатчиков, погруженных в неэлектролит (керосин), мы помещали сосуд с керосином в сульфат натрия ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$), температура плавления которого равнялась 32.3°C , причем эта постоянная температура поддерживалась во время всего опыта. Такая монтаж двух термодатчиков, судя по литературным данным, нами предлагается впервые (чаще при отсутствии электротерморегулятора пользуются константной температурой плавления льда или снега) и оказалась вполне надежной и удобной, обеспечивающей нужную точку измерения до 0.1°C . В этих условиях разность между константной температурой и температурой подопытного животного невелика (в пределах 10°C), что позволило более точно градуировать и шкалу к гальванометру.

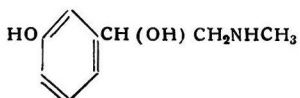
Схема установки двух термодатчиков дана на рис. 1.

Степень пробуждающего эффекта по отношению к наркотикам оценивалась нами по изменениям рефлексов положения по Schoep (1926).

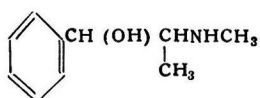
Для исследований нами были взяты следующие фенил-алкиламины, получившие наибольшее применение в медицинской практике.



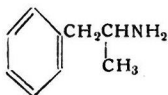
адреналин (дифенилэтанолметиламин)



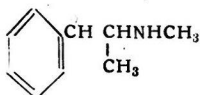
симпатол (оксифенилэтанолметиламин)



эфедрин (фенилоксиизопропилметиламин)



фенамин
(β-фенилоксипропиламин)



первитин
(β-фенилоксипропилметиламин)

В качестве наркотиков были взяты хлоралгидрат и мединал; по классификации Risk они имеют разные точки приложения в центральной нервной системе; первый обладает преимущественным действием на кору головного мозга, второй — на подкорковую область; это обстоятельство также позволяет более локально детализировать механизм пробуждающего действия симпатомиметических аминов. Как это было обнаружено рядом авторов (Кузнецов, 1944, и др.), фенамин, первитин и в меньшей степени эфедрин и симпатол обладают достаточным пробуждающим действием при легких степенях наркоза (полунаркоз); мы взяли дозы наркотиков 400—500 мг на 1 кг веса, т. е. такие, при которых обнаруживается не только глубокий наркоз, но и гибель большинства подопытных животных, чтобы в результате проведенных нами исследований дать и терапевтические предположения для использования симпатомиметических аминов при передозировке наркотиков или отравлениях ими.

Все испытуемые вещества вводились морским свинкам внутрибрюшинно в изотоническом растворе поваренной соли. Опыты были проведены на 111 морских свинках весом от 300 до 700 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Изменение теплорегуляции у интактных животных

Вначале мы поставили опыты с измерением температуры тела у морских свинок в норме и установили, что в течение 8—10 часов (в дневное время, при комнатной температуре 15—20° С) колебания температуры у подопытных животных незначительны — в пределах 0.2—0.4° С, а затем провели исследование влияния на теплообразование исследуемых наркотиков и симпатомиметических аминов, взятых порознь. Хлоралгидрат в вышеуказанных дозах, введенный внутрибрюшинно, вызывает быстрое наступление наркоза (стадия 4-я по Schoep — через 7—15 минут) и резкое падение температуры (даже у выживших животных оно достигало 8—10° С); при этом через 3—4 часа после введения хлоралгидрата обычно наблюдалось более резкое падение ректальной температуры. Разность между подкожной и ректальной температурой составляла 1—2° С. Из 8 подопытных животных пало 6. Наркоз при внутрибрюшинном введении мединала наступает позднее (стадия 4-я по Schoep — через 15—30 минут), снижение температуры менее резкое и последняя редко достигает 30° С; во второй половине опыта также отмечалось более значительное снижение ректальной температуры, хотя разница между ректальной и подкожной температурой редко достигала 1° С. Всего пало из 10 подопытных животных 8.

Влияние на теплообразование из исследуемых симпатомиметических аминов сильнее всего выражено у фенамина и первитина, слабее у эфедрина, еще менее у симпатола и почти отсутствует у адреналина.

Фенамин и первитин в дозах от 1 до 5 мг на 1 кг веса повышают температуру тела на 1—1.5° С; с увеличением дозы до 10—15 мг на 1 кг веса отмечалось еще большее повышение температуры (на 2—3° С). Через 5—15 минут после введения этих веществ наблюдалось учащение дыхания, расширение зрачков, а затем постепенное повышение температуры тела; одновременно с этим имеется увеличение подвижности, иногда тремор всего тела и характерный для действия этих веществ скрежет зубами от усиленных жевательных движений; животные грызут края стеклянной банки, дерево, жуют вату и становятся более пугливыми. Иногда наблюдался экзофтальм. Длительность действия, обычно не превышала 5—8 часов (в зависимости от дозы). Эфедрин и симпатол в дозах от 10 до 50 мг на 1 кг веса вызывают повышение температуры тела в пределах 1° С, а с увеличением дозы до 80—100 мг на 1 кг веса — и до 2° С. Только при применении больших доз (80—100 мг на 1 кг веса) этих веществ обнаруживается двигательное беспокойство, а иногда и появление жевательных движений и скрежетание зубами.

Адреналин при внутрибрюшинном введении в дозах до 1 мг на 1 кг веса не вызывает заметного (вне пределов физиологических колебаний) повышения температуры. Только при дозах выше 1 мг на 1 кг веса и то не во всех случаях обнаруживается повышение температуры тела в пределах 1° С и на короткий отрезок времени (30—45 минут).

Следует отметить, что при этих дозах мы не имели гибели подопытных животных, что свидетельствует о большой терапевтической широте исследуемых симпатомиметических аминов. Все симпатомиметические амины в этих же количествах вводились и для изучения антагонизма по отношению к хлоралгидрату и мединалу.

Пробуждающее действие симпатомиметических аминов по отношению к хлоралгидрату

Глубокий хлоралгидратовый наркоз лучше всего прерывается фенамином и первитином, пробуждающий эффект у эфедрина выражен слабее, еще менее он обнаруживается у симпатола и почти совсем отсутствует у адреналина; при этом выраженный пробуждающий эффект (до нормы или стадии 1-й по Schoen) обнаруживается не у всех животных. Полученные данные приведены в табл. 1.

Обычно через 5—15 минут после введения исследуемых веществ наблюдалось учащение дыхания, появление роговичного рефлекса и реакции на болевое раздражение, причем после введения адреналина и в большинстве опытов с симпатолом животные продолжали оставаться в боковом положении и не поднимали головы до конца опыта. У эфедрина более сильный пробуждающий эффект наблюдается чаще: обычно через 20—30 минут животные поднимали голову, а некоторые из них через 40—45 минут становились на передние, а затем и задние лапы.

При применении фенамина и первитина пробуждающий эффект также обнаруживается не сразу, но несколько быстрее, чем при эфедрине. Постепенное пробуждение очень характерно для симпатомиметических аминов, в отличие от других аналептиков (кардиазол, корамин), эффект пробуждающего действия которых обнаруживается сразу (Hildebrandt, 1937; Арбузов, 1944).

После обнаружения симптомов пробуждающего действия, в большинстве опытов наблюдалось и повышение температуры тела, снизившейся после введения хлоралгидрата. Но эти процессы не текут одновременно. Вначале проявляются симптомы пробуждающего действия, а затем через 5—15 минут отмечается и повышение температуры как подкожной, так и ректальной.

Таблица 1

Антагонизм симпатомиметических аминов по отношению к хлоралгидрату (глубокий хлоралгидратовый наркоз)

Название веществ	Общее количество животных	Стойкий пробуждающий эффект обнаружен (до нормы или стадии 1-й по Schoen)	Пало животных	Примечание
Фенамин	11	6	2	У остальных животных: появление роговичного рефлекса и реакции на болевое раздражение, учащение дыхания, а в отдельных опытах поднятие головы (стадия 3-я по Schoen).
Первитин	9	5	1	
Эфедрин	9	3	1	
Симпатол	8	2	1	
Адреналин	6	0	0	

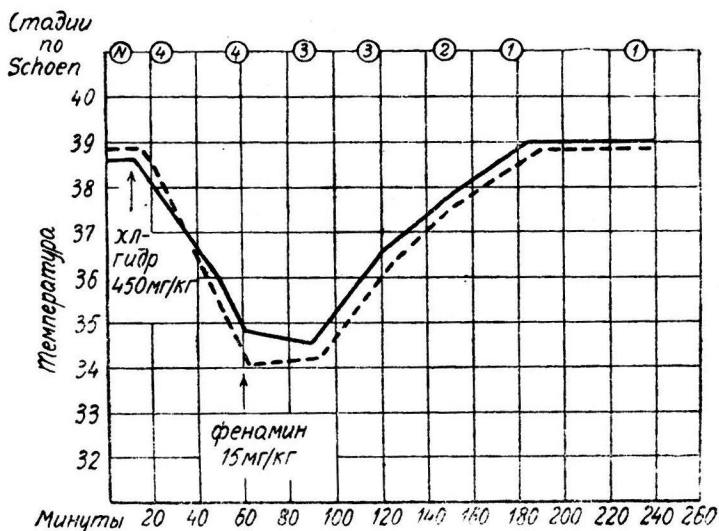


Рис. 2. Стадии положения по Schoen и изменение температуры при действии хлоралгидрата и фенамина.

сплошная линия — подкожная температура, пунктирная линия — ректальная температура.

Наглядно это показано на рис. 2 и 3, отражающих данные, полученные при действии фенамина и симпатола. Аналогичные результаты получены с первитином и эфедрином, при обнаружении после их введения возбуждающего эффекта.

Но такой ход температурной кривой — не обязательное условие пробуждающего действия. В отдельных опытах мы наблюдали сильный про-

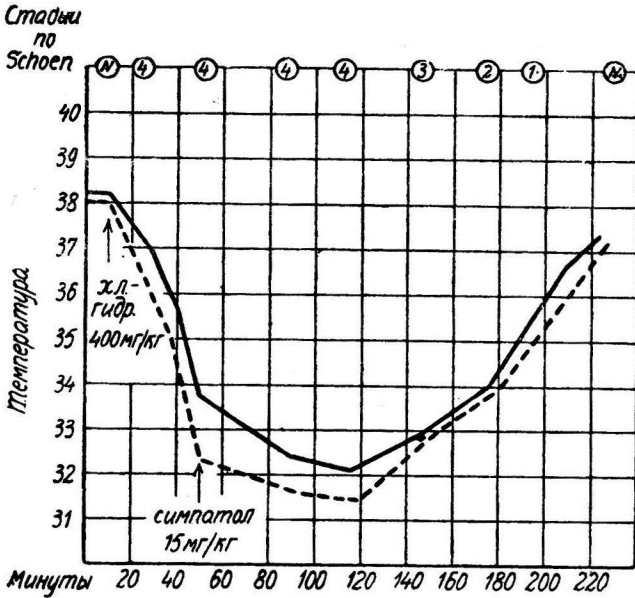


Рис. 3. Стадии положения по Schoen и изменение температуры при действии хлоралгидрата и симпатола. Обозначения те же, что на рис. 2.

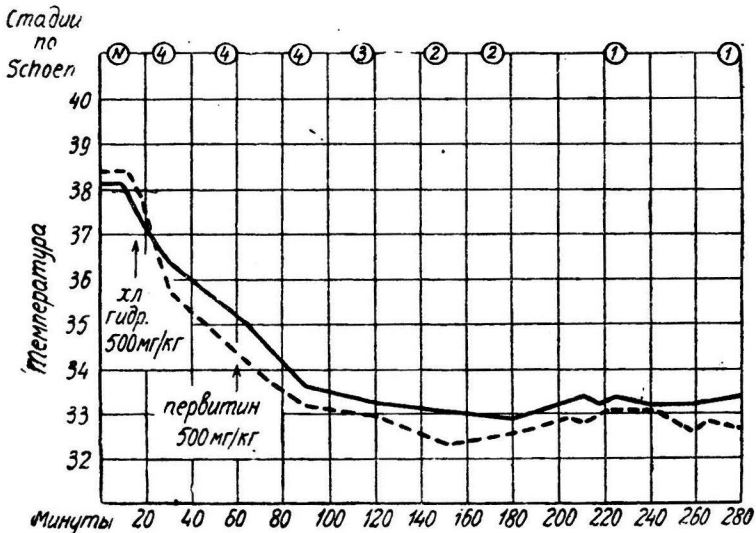


Рис. 4. Стадии положения по Schoen и изменение температуры при действии хлоралгидрата и первитина. Обозначения те же, что на рис. 2.

буждающий эффект и без последующего повышения температуры тела у животных. Это иллюстрируют рис. 4 и 5.

Параллельно с обнаружением пробуждающего эффекта, даже в начальных его стадиях (стадия 3-я по Schoen) наблюдались и некоторые

симптомы, характерные для действия симпатомиметических аминов (особенно фенамина и первитина) у нормальных животных, как то: постоянные жевательные движения, скрежетание зубами и пр.

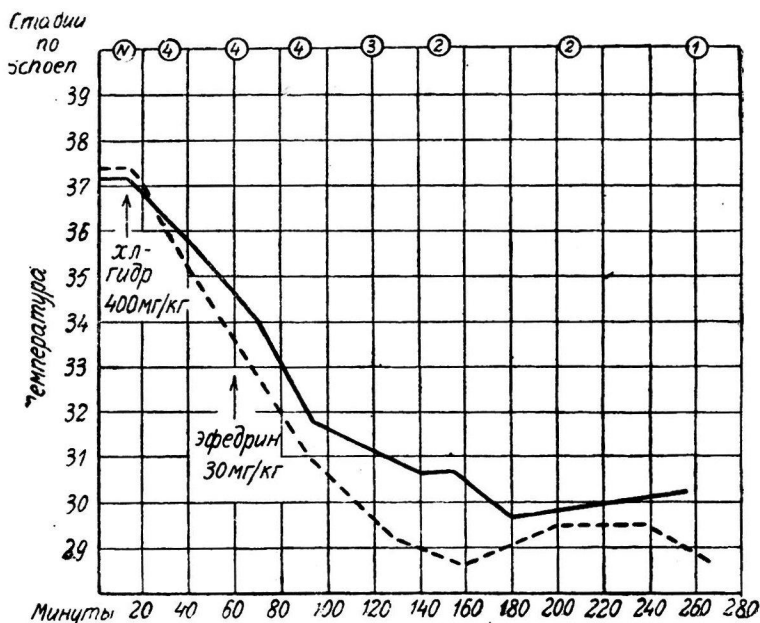


Рис. 5. Стадии положения по Schoen и изменение температуры при действии хлоралгидрата и эфедрина. Обозначения те же, что на рис. 2.

Очень важно отметить, что все исследуемые симпатомиметические амины, даже и те, у которых пробуждающее действие выражено слабо (адреналин, частично симпатол), резко снижают смертность морских свинок при применении таких доз хлоралгидрата, при которых наблюдалось 75% летальных исходов.

Пробуждающее действие симпатомиметических аминов по отношению к мединалу

Антагонизм у исследуемых веществ по отношению к мединалу (глубокому наркозу) выражен значительно слабее, чем по отношению к хлоралгидрату. Во всех опытах даже с наиболее сильно действующими на центральную нервную систему фенамином, первитином и эфедрином мы не обнаружили стойкого пробуждающего эффекта (до нормы или стадии 1-й по Schoen). Результаты этих опытов приведены в табл. 2.

Через 5—10 минут после введения первых четырех веществ морским свинкам, находящимся в состоянии глубокого мединалового наркоза, отмечается учащение дыхания, появляется роговичный рефлекс и реакция на болевое раздражение. У симпатола только этим и обнаруживается пробуждающее действие. При введении адреналина мы не наблюдаем и этих явлений.

Лучший пробуждающий эффект обнаруживается у фенамина и эфедрина: в половине опытов животные через 30—40 минут поднимали

Таблица 2

Антагонизм симпатомиметических аминов по отношению к медуналу (глубокий медуналовый наркоз)

Название веществ	Общее количество животных	Стойкий пробуждающий эффект обнаружен (до нормы или стадия 1-й по Schoen)	Пало животных	Примечание
Фенамин	8	0	1	У двух животных стадия 2-я, у трех животных стадия 3-я, затем снова 4-я стадия по Schoen.
Первитин	8	0	3	У двух животных стадия 3-я по Schoen, затем снова 4-я стадия.
Эфедрин	8	0	1	У одного животного стадия 2-я, у трех животных стадия 3-я по Schoen, затем снова 4-я стадия.
Симпатол	8	0	0	Только появление роговичного рефлекса и реакции на болевое раздражение; учащение дыхания.
Адреналин	6	0	1	

голову, а в отдельных опытах (всего 3) становились и на передние лапы (стадия 2-я по Schoen), но затем, спустя 1½—2 часа, снова наступал глубокий наркоз и животные обычно пробуждались к началу вторых суток, причем в последующем (в течение 1—2 суток) у них наблюдалась атаксия и заторможенность движений. Повышение температуры тела, так же как в опытах с хлоралгидратом, отмечалось вскоре после наступления пробуждающего эффекта. Хотя у животных снова наступал глубокий наркоз, однако повторного падения температуры мы не наблюдали. Рис. 6 и 7 иллюстрируют сказанное. Что касается первитина, то пробуждающий эффект после его введения животным, находившимся в состоянии глубокого медуналового наркоза, обнаруживался в меньшей степени, чем при введении фенамина и даже эфедрина. Только у двух животных мы наблюдали поднимание головы; у остальных животных обнаруживались только первые признаки пробуждающего действия (учащение дыхания, роговичный рефлекс и пр.) и последующее повышение температуры. В подтверждение того, что пробуждающий эффект не обусловлен только повышением температуры, мы приводим и данные, противоположные тем, которые мы наблюдали в отдельных опытах при изучении пробуждающего действия по отношению к хлоралгидрату (рис. 4 и 5).

В большинстве опытов с первитинном мы не обнаруживали достаточного пробуждающего действия, однако в ряде опытов и при отсутствии

пробуждающего эффекта у животных отмечалось значительное повышение температуры тела, даже выше исходной (рис. 8).

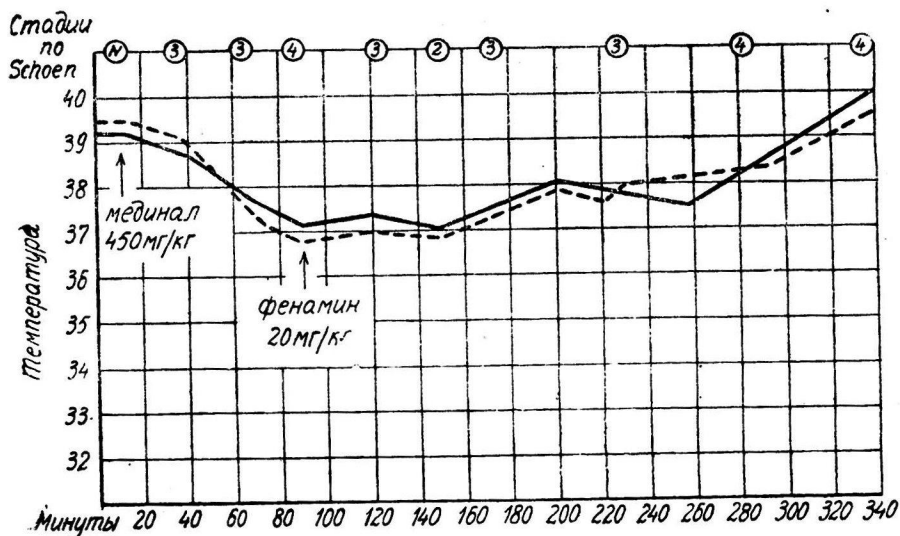


Рис. 6. Стадии положения по Schoen и изменение температуры при действии мединала и фенамина. Обозначения те же, что на рис. 2.

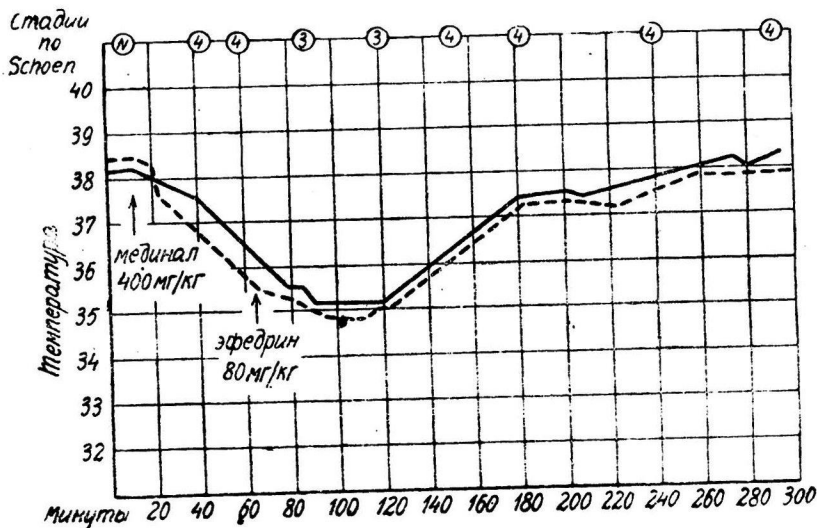


Рис. 7. Стадии положения по Schoen и изменение температуры при действии мединала и эфедрина. Обозначения те же, что на рис. 2.

Как и в опытах с хлоралгидратом, мы установили, что все исследуемые симпатомиметические амины резко снижают смертность морских свинок при введении им мединала в летальных дозах. Это снижение смертности при глубоком мединаловом наркозе менее всего выражено у первитина, токсичность которого превышает все остальные изучаемые

нами фенилалкиламины. Необходимо отметить, что фенамин и первитин в дозах 0.5—1 мг на 1 кг веса были, как это показали контрольные опыты, недостаточно эффективны при глубоких степенях хлоралгидратового и мединалового наркоза, поэтому мы применяли их чаще в дозах 10—15 мг на 1 кг веса, причем при таких дозировках возможно, что па-

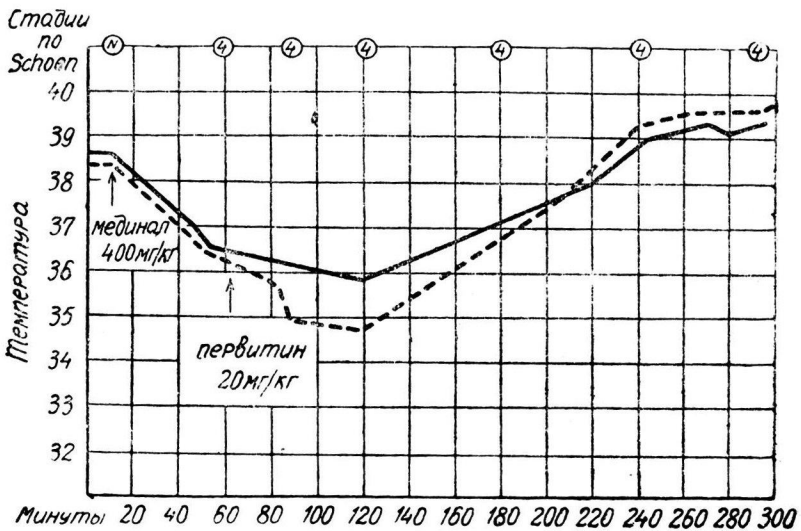


Рис. 8. Стадии положения по Schoep и изменение температуры при действии мединала и первитина. Обозначения те же, что на рис. 2.

рализующий компонент в действии первитина суммируется с парализующим компонентом мединала. Вопрос этот нами изучается и будет изложен в особом сообщении.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пробуждающее действие у исследуемых фенилалкиламинов обнаруживается не сразу, а спустя 20—30 минут при глубоком хлоралгидратовом наркозе и несколько позднее при глубоком мединаловом наркозе. Это отличает их, как это показано нами ранее (1944) (см. также Hildebrandt, 1937) от других аналептиков (кардиазол, корамин), значительное пробуждающее действие которых обнаруживается немедленно после введения их подопытным животным.

Антагонизм симпатомиметических аминов, как это видно из табл. 1 и 2, более выражен по отношению к хлоралгидрату, обладающему преимущественным действием на кору головного мозга, и в значительно меньшей степени к мединалу — «стволовому» наркотику (по Pick).

Интенсивность действия этих веществ при глубоком хлоралгидратовом наркозе можно расположить в следующем порядке: фенамин \geq первитин $>$ эфедрин $>$ симпатол $>$ адреналин. При глубоком мединаловом наркозе этот порядок иной, а именно: фенамин $>$ эфедрин $>$ первитин $>$ симпатол $>$ адреналин.

Такое необычное место первитина в этом ряду объясняется значительной его токсичностью; парализующий компонент первитина, видимо, в этих условиях опытов суммируется с таковым у мединала. Не исключена возможность, что первитин слабее действует на центры стволовой части мозга и поэтому и пробуждающий эффект его менее

выражен по отношению к медулле — наркотику с преимущественным действием на подкорковую область мозга. Как видно из этих сопоставлений, имеется почти полный параллелизм между действием этих веществ на центральную нервную систему и силой пробуждающего эффекта по отношению к исследованным наркотикам. Только их антагонизм в большей мере выражен по отношению к наркотику, имеющему главные точки приложения своего действия в коре головного мозга.

Исследуемые симпатомиметические амины обладают и свойством повышать температуру тела, причем, как это показал Jacobsen (1939), сила их гипертермического действия почти соответствует степени их влияния на центральную нервную систему и степени антинаркотического действия. Хлоралгидрат и в меньшей степени медулла, в дозах, вызывающих глубокий наркоз, резко снижают температуру тела. Симпатомиметические амины и в первую очередь фенамин, первитин, эфедрин, наряду с пробуждающим действием по отношению к этим наркотикам, в большинстве опытов вызывают и повышение температуры тела, которое наступает несколько позднее первого. Но повышение температуры тела не является обязательным условием пробуждающего действия симпатомиметических аминов. В ряде опытов мы наблюдали и такие случаи, когда явное пробуждение животных не сопровождалось повышением температуры тела (рис. 4 и 5) и, наоборот, в некоторых случаях мы обнаруживали у животных значительное повышение температуры тела без заметного пробуждающего эффекта (рис. 8).

Приведенные в настоящей работе данные еще недостаточны, чтобы сделать обобщающие выводы о механизме действия и точках приложения симпатомиметических аминов. Однако результаты наших опытов показывают, что эти вещества (особенно фенамин, первитин и эфедрин) в отношении вызываемого ими пробуждающего эффекта действуют, главным образом, на кору головного мозга, так как их антагонизм в большей степени выражен по отношению к корковому наркотику — хлоралгидрату. Следует отметить, что в механизме пробуждающего действия симпатомиметических аминов есть много общего с другими аналептиками (кардиазол, корамин, кофеин); об этом свидетельствует общность их влияния и на другие физиологические функции организма (теплообразование, повышение работоспособности мышц, возбуждение дыхания и пр.).

В заключение необходимо указать и на практическую ценность полученных результатов данного исследования. Как было указано выше, мы наблюдали резкое снижение смертности подопытных животных, находящихся в состоянии глубокого хлоралгидратового или медуллового наркоза после введения им исследованных симпатомиметических аминов. Поэтому мы считаем необходимым применение этих веществ для неотложной терапии, наряду с быстро действующими аналептиками (кардиазол в первую очередь) при отравлениях или слишком больших дозах наркотиков. Пробуждающий эффект после введения этих веществ наступает позднее, но действие их более продолжительно. На полезность и эффективность такой терапии указывают и проведенные на людях опыты Reifenstein и Davidoff (1938) по изучению антагонизма бензедрина по отношению к амиталу.

ВЫВОДЫ

1. Исследовалась сравнительная сила пробуждающего действия симпатомиметических аминов по отношению к глубокому хлоралгидратовому и медуллово-му наркозу.

2. Наиболее выраженным пробуждающим действием по отношению к- хлоралгидрату обладают фенамин и первитин, в меньшей степени эфедрин и симпатол. Адреналин обнаруживает очень слабое пробуждающее действие в этой степени хлоралгидратового наркоза.

3. По отношению к мединалу антагонизм у симпатомиметических аминов выражен значительно слабее, нестойк во времени и менее постоянен. Этим свойством в большей мере обладают фенамин и эфедрин, в меньшей степени — первитин. У симпатола пробуждающее действие выражено еще слабее. Адреналин практически не обладает пробуждающим действием по отношению к глубококому мединаловому наркозу.

4. Симпатомиметические амины, наряду с пробуждающим действием по отношению к наркотикам, в большинстве опытов вызывают и повышение температуры тела подопытных животных, которое наступает позднее пробуждающего эффекта. Повышение температуры тела не обязательно сопутствует всем случаям, при которых обнаруживается пробуждающее действие.

5. При глубококом хлоралгидратовом и мединаловом наркозе все исследованные симпатомиметические амины резко снижают смертность подопытных животных. Поэтому при слишком больших дозах наркотиков или отравлениях ими необходимо для неотложной терапии использовать, наряду с быстро действующими аналептиками, и симпатомиметические амины, пробуждающий эффект от которых наступает позднее, но действие их продолжительнее и в большей степени способствует восстановлению нарушенных наркотиками физиологических функций организма.

ЛИТЕРАТУРА

- Арбузов, Фармакол. и токсикол., № 6, 31, 1944.
 Аринкин и Цыганкова, Клин. медиц., № 5—6, 64, 1944.
 Васильева, Фармакол. и токсикол., № 6, 46, 1941.
 Виноградов, Воробьева, Гуляев, Жуков, Военно-мед. сб., 7, 39, 1944
 Гинецинский, Барбашова, Шамарина, Усп. соврем. биол., 16, 113, 1943.
 Гинецинский, Самтер, Натансон, Военно-мед. сб., 7, 75, 1944.
 Губарь, Бюлл. эксп. биол. и мед., № 7—8, 51, 1944.
 Закусов, Фармакол. и токсикол., № 5, 27, 1943.
 Коштыянец и Митрополитанская, ДАН СССР, 39, 216, 1943.
 Кузнецов, Тезисы докл. научн. сесс. Военно-мед. Акад. им. Кирова, 1944; Тезисы докл. научн. сесс. Украинск. Инст. эндокрин., 1945.
 Лаза рев, Военно-морск. врач, № 3, 24, 1943.
 Михельсон и Гусинский, Военно-морск. врач, № 3, 29, 1943.
 Орбели и Тонких, Тр. III Всес. съезда физиол., 243, 1928.
 Серейский, Стимуляторы нервной системы. Мдгиз, 1943.
 Airila, Arch. Internat. Pharmacodyn., 23, 453, 1913.
 Alles, J. Pharmacol. a. exp. Ther., 47, 339, 1933; 66, I, 1939.
 Bahnsen, Jacobsen u. and., Klin. Wschr., 17, 1074, 1938.
 Barger a. Dale, J. Physiol., 41, 19, 1910.
 Blume, Arch. exp. Path. u. Pharmacol., 202, 21, 1943.
 Cameron u. Rosanin, цит. по Губарь (1944).
 Cioetta u. and., Arch. exp. Path. u. Pharmacol., 103, 260, 1924.
 Davidoff a. Reifenstein, J. Amer. med. Asso., 108, 1770, 1937.
 Doyle a. Daniels, J. Amer. Med. Asso., 96, 1370, 1931.
 Enders, Diss., Hannover, 1936 (цит. по: Berichte u. ges. Physiol. u. exp. Pharm., 105, 172, 1938).
 Haffner, Klin. Wschr., 17, 1310, 1938.
 Hahn, Arch. exp. Path. u. Pharmacol., 202, 165, 1943.
 Hauschild, Klin. Wschr., 17, 1257, 1938.

- Hildebrandt, Heffters Handb. Ergänz., 5, 121, 1937.
 Iglayer a. Altschule, Amer. J. med. sci., 199, 3, 1940.
 Jacobsen, Skand. Arch. f. Physiol., 87, 214, 1939.
 Jacobsen, Wollstein u. and., Klin. Wschr., 77, 1510, 1938.
 Janota, Med. Klin., 27, 272, 1931.
 Kiessig, Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 197, 384, 1941.
 Koll u. Ergang, Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 199, 577, 1942.
 Larsen, Skand. Arch. f. Physiol., 79, 282, 1938.
 Lehoczky, Klin. Wschr., 77, 1006, 1938.
 Lumière et Meyer, C. R. Soc. Biol., 128, 678, 1938.
 Morita, Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 78, 208, 1915.
 Moritsch, Arch. exp. Path. P. Pharmol., 168, 249, 1932.
 Myerson, Arch. Neurol., 36, 816, 1936.
 Nathanson, J. Amer. Med. Asso., 108, 528, 1937.
 Orth, Leigh a. oth., J. Pharmacol. a. exp. Ther., 67, 1, 1939.
 Orzechowsky, Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 197, 277, 1941.
 Pellmont, Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 199, 274, 1942.
 People a. Guttman, Lancet, 7, 1107, 1936.
 Pick, Feitelberg et aut., Arch. Internat. de Pharmacodyn., 67, 447, 1939.
 Prinzmetal a. Bloomberg, J. Amer. Med. Asso., 105, 2051, 1935.
 Raginsky a. Bourne, J. Pharmacol. a. exp. Ther., 43, 209, 1931.
 Riechert u. Schmieder, Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 198, 121, 1941.
 Reifenstein, J. Laborat. a. Clin. Med., 27, 132, 1941.
 Reifenstein a. Davidoff, Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 38, 181, 1938.
 Schoen, Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 173, 275, 1926.
 Schulz u. Deckner, Ztschr. ges. Neurol. u. Psych., 172, 5, 1941.
 Tainter, Whitsel a. oth., J. Pharmacol. a. exp. Ther., 67, 58, 1939.
 Ulrich, Trapp a. oth., Ann. Intern. Med., 9, 1213, 1936.

ANTAGONISM AND SYNERGISM OF THE ACTION OF NARCOTICS AND SYMPATHOMIMETIC AMINES UPON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF VERTEBRATES

I. THE ANTINARCOTIC EFFECT OF SYMPATHOMIMETIC AMINES VERSUS LORALHYDRATE AND MEDINAL

S. J. Arbutov

Chair of Pharmacology of the Kirov Military Medical Academy, Leningrad

The author has studied the awakening effect of sympathomimetic amines (phenamine, pervitine, ephedrine, sympathol, adrenaline) in deep chloralhydrate and medinal narcosis.

The experiments were performed on guinea pigs with intraperitoneal introduction of the substances and determination of the degree of awakening according to Schoen's method (changes of postural reflexes). The body temperature was measured under the skin and in the rectum by means of a thermo-couple arrangement devised by the author (fig. 1).

The awakening effect of phenamine and pervitine in chloralhydrate narcosis was found to be more marked than that of ephedrine and sympathol. The awakening effect of adrenaline, at the same stage of chloralhydrate narcosis, is very feeble. In the case of medinal narcosis, the antagonism of sympathomimetic amines is much less marked, inconstant and of short duration; the effect of phenamine and ephedrine is greater than that of pervitine, and the effect of pervitine greater than that of sympathol. Adrenaline has practically no effect upon deep medinal narcosis.

Sympathomimetic amines not only antagonize the action of narcotics, but also increase the body temperature in most of the experiments; this increase of temperatu-

re sets in after the awakening of the animal. The increase of body temperature is not necessarily observed in all cases of awakening.

In deep chloralhydrate and medinal narcosis all the above-mentioned sympathomimetic amines lower considerably the death-rate of the experimental animals. It is therefore advised in case of excessive doses of these narcotics and of poisoning with them, to apply sympathomimetic amines in addition to rapidly acting analeptics; for though their awakening action is but slow, it has the advantage of being more durable than that of analeptics, and of more markedly improving the physiological functions disturbed by the narcotic.

The paper includes a discussion of the results obtained.

О ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СТРУКТУРЕ РЕФЛЕКСА

СООБЩЕНИЕ IV. ЗНАЧЕНИЕ СОСТАВА АФФЕРЕНТНОГО ПОТОКА
ИМПУЛЬСОВ, ПОСТУПАЮЩЕГО В ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ,
ДЛЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ РЕФЛЕКСА

Н. В. Зимкин

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

Поступило 17 XII 1945

Функциональная структура рефлекса, обусловленная сочетанием функционального состояния элементов, образующих рефлекторную дугу, с комплексом существенно важных влияний со стороны других частей нервной системы, может претерпевать значительные изменения, если некоторые из этих существенно важных влияний изменяются в своем характере. В нашем первом сообщении о функциональной структуре рефлекса (Зимкин, 1946а), на основании литературных и собственных экспериментальных данных, было показано, как при изменении характера регулирующих влияний со стороны высших отделов головного мозга, напр. после экстирпаций, изменяются внешние проявления, следовательно и функциональные структуры рефлекторных реакций. Во втором (Зимкин, 1946б) и третьем сообщениях (Зимкин, 1946с), также на основании литературных и собственных данных, была установлена роль симпатической нервной системы в формировании и стабилизации функциональных структур рефлексов. Предметом этого сообщения является вопрос о значении для функциональной структуры рефлекса афферентных импульсов, поступающих в центральную нервную систему.

В нашем первом сообщении уже упоминалось, что афферентные импульсы имеют большое значение для формирования определенных форм рефлекторных реакций. Еще Kürschner (1840), Сеченов (1863, 1866), Sanders-Ezn (1867), Gergen (1876), Тарханов (Tarchanoff, 1887) и др. дали убедительные примеры зависимости протекания рефлекторных реакций от характера афферентного потока, поступающего в нервную систему. По данным этих авторов, изменение афферентного потока может привести не только к изменению характера протекания рефлексов, но в некоторых случаях даже к исчезновению их (Тарханов). Однако необходимо заметить, что, несмотря на наличие целого ряда авторов, занимавшихся изучением роли афферентных импульсов, поступающих с различных порционных для данного рефлекса рецептивных зон, для характера протекания этого рефлекса, вопрос о значении всего афферентного потока, поступающего в нервную систему, привлек внимание широких физиологических и неврологических кругов лишь после работ Sherrington (1906) и Magnus (1909—1910). Дальнейшее развитие эти

вопросы получили в работах Беритова (1916, 1924, 1938), Кунстман и Орбели (1924), Ranson (1931), Анохина (1935) и мн. др.

Исходя из той роли, которая принадлежит поступающему афферентному потоку для деятельности нервной системы, мы подвергли изучению вопрос о значении перерезки, анестезии и раздражения нервов, и разрушения рецептивных зон для функциональных структур некоторых рефлексов кролика и лягушки.

МЕТОДИКА

На кроликах исследовались световой, роговичный и конъюнктивальный рефлексы. Рефлекторное смыкание век, помимо перечисленных трех рецептивных зон (сетчатка, роговица и конъюнктива), наблюдалось также при электрическом раздражении рецептивной зоны на коже уха кролика (по способу, описанному в сообщении I).

На лягушках *Rana ridibunda* исследовались различные тонические и фазические рефлексы, каждый из которых будет описан особо.

Как известно, ряд мышц конечностей лягушки постоянно находится в состоянии тонического напряжения, поддерживая благодаря этому нормальную сидячую позу. Задние конечности при этом всегда находятся в состоянии приведения их к туловищу, т. е. в состоянии флексии в бедренном, коленном и голеностопном суставах. Если приложить внешнюю силу и отвести конечность, последняя не остается в состоянии экстензии ни в одном из указанных суставов, но немедленно после устранения силы, разгибающей ногу, принимает присущее ей в сидячем положении флексированное положение. Описанное явление свидетельствует о наличии значительно выраженного контрактильного тонуса во флексорах задних конечностей. Лишь при уменьшении тонического напряжения флексоров у лягушки удается получить на некоторое время «застывание» конечности после разгибания в одном или нескольких суставах.

Легче всего застывание получается при отведении в голеностопном суставе (+), труднее — в коленном (++) и еще труднее — в бедренном (+++). Осторожно разгибая заднюю конечность в различных суставах, можно было регистрировать степень сохранности тонического напряжения.

Передние конечности у лягушки в норме находятся в состоянии тонической экстензии, и чем больше выражена последняя, тем выше поднята голова. Измеряя расстояние от подставки до передней части нижней челюсти можно было судить о степени тонического напряжения экстензоров передней конечности.

Вестибулярные рефлексы исследовались путем быстрого укладывания лягушки на спинку, которое у нормальных лягушек непременно вызывает комплекс движений, осуществляющих поворот в нормальное положение животом книзу (+). В случае расстройства характера протекания этих рефлексов в средней степени лягушка делает попытки к переворачиванию, но не доводит их до завершения, т. е. до переворачивания (—). При резком расстройстве этих рефлексов лягушка даже не делает попыток к переворачиванию (— —).

Большой интерес для наших целей представлял рефлекс сбрасывания бумажки (смоченной 2%-й серной кислотой) со спинки, требующий сложнейшей координации движений конечности для удаления раздражителя с различных мест туловища. Достаточно, чтобы хотя бы одна из мышц, участвующих в сложном движении конечности, сократилась несколько сильнее или слабее, чтобы это движение стало дисметричным, и бумажка, смоченная кислотой, не сбрасывалась бы со спинки. Точное движение в протоколах обозначается как нормальное. Дисметрией первой степени (Д-1) обозначается реакция, когда лапка не доводится до бумажки на 1—2 см. Если лапка не доводится до бумажки больше, чем на 2 см, но в то же время поднимается выше коленного сустава, то такое движение характеризуется как дисметрия второй степени (Д-2). Наконец, когда лапка хотя и движется, но не поднимается выше коленного сустава, степень точности реакции обозначается дисметрией третьей степени (Д-3). В ряде опытов рефлекс сбрасывания исследовался отдельно как для правой, так и для левой стороны.

Время рефлекса исследовалось обычным способом Tüsgk путем опускания лапок до голеностопного сустава в 0.5%-й раствор серной кислоты с последующей регистрацией (по секундомеру) времени до момента движения лапок.

В ряде опытов время рефлекса для правой и левой сторон исследовалось раздельно.

Во многих опытах исследовались также рефлексы, возникающие у лягушки при уколе булавкой различных частей тела: конечностей, туловища, головы. У нормальной лягушки, находящейся в обычной сидячей позе, раздражение уколом любой части тела приводит к общей реакции — прыжку. При извращении рефлекторной

деятельности в результате воздействия на нервную систему (экстирпации различных частей головного мозга, десимпатизации, отравления ядами и т. д.) лягушка на укол, вместо общей реакции (прыжка), отвечает локальными реакциями различного характера: приведением конечностей, изгибанием спины, обмахивательными движениями конечностей и т. д.

Наконец, в отдельных опытах производилось наблюдение и за дыхательными движениями лягушки.

Воздействия на афферентные нервы, производившиеся в наших опытах, имели различный характер. Афферентный поток импульсов, поступающий в центральную нервную систему, изменялся различными способами. В одних случаях производилась перерезка, в других — анестезия, в третьих — раздражение нервов, в четвертых — разрушение рецептивных зон. При анестезии или перерезке нерва из общего потока импульсов, поступающего в центральную нервную систему, выключались те, которые проходили через этот нерв. При раздражении нерва поток импульсов изменялся за счет увеличения количества импульсов. Наконец, при раздражении рецептивных зон, наряду с выключением одних импульсов (например, выключение импульсов от сетчатки при энуклеации глаза), происходило увеличение за счет других, возникающих в результате травмы окружающих тканей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Влияние разрушения, перерезки и раздражения афферентных нервных приборов на течение различных рефлексов лягушки

А. Разрушение и раздражение лабиринта. При разрушении лабиринтных приборов, как известно, выключаются импульсы, непрерывно поступающие в центральную нервную систему при любом положении тела. Кроме того, вследствие неполного разрушения их, в некоторых опытах имели место и явления раздражения, также способствовавшие изменению состава афферентных импульсов и, в частности, созданию асимметрии между потоками импульсов, поступающими с правой и левой стороны.

Лабиринты разрушались у 23 лягушек: в 16 опытах с одной стороны, в 7 опытах — с двух. После разрушения, как одностороннего, так и двустороннего, отмечалось значительное изменение течения всех исследованных тонических и фазических рефлексов. Извращение обычного характера потока импульсов, поступающего из лабиринтной рецептивной зоны, оказывает существеннейшее влияние на характер взаимодействия в центральной нервной системе, изменяя тем самым функциональные структуры многих рефлексов. В результате изменения характера протекания тонических рефлексов наблюдалось опускание головы вследствие ослабления экстензорного тонуса передних конечностей, обнаруживались явления застытия задних конечностей при разгибании последних, свидетельствующие об уменьшении флексорного тонуса. При исследовании фазических рефлексов оказывался дисметричным рефлекс сбрасывания; при раздражении уколом обычная ответная реакция в виде прыжка заменялась локальными реакциями — изгибанием спинки, пригибанием головы, изолированными движениями конечностей. При одностороннем разрушении лабиринта можно было отметить извращение вестибулярного рефлекса при укладывании лягушки на спинку: вместо сложной общей реакции переворачивания лягушка отвечала лишь движениями лапок. Наконец, время рефлекторных реакций с задних конечностей, исследованное по методу Türgsk, также претерпевало резкие изменения в сторону увеличения. Спустя некоторое время, многие из указанных извращений течения рефлексов исчезли, другие же держались длительное время и могли быть отмечены и при исследовании, спустя несколько дней после разрушения лабиринтов.

На табл. 1 приводится один из опытов, демонстрирующий получающуюся основную картину изменений в рефлекторной деятельности при одностороннем разрушении лабиринта. При этом обращают на себя внимание следующие дополнительные детали, наблюдавшиеся и в ряде других опытов. Во-первых, на контралатеральной задней конечности явля-

Таблица 1

Влияние одностороннего разрушения лабиринта на время рефлекса и течение физических и тонических рефлексов. Температура внешней среды 18—24° С, 24 и 25 IV 1943

Время		Время рефлекса по Türgsk (в сек.)		Степень дисметрии (Д) при сбрасывании бумажки со спины		Рефлекс переворачивания	Рефлекс на укол	Тонус конечностей		
								Высота головы (в см)	застывание задних конечностей	
час.	мин.	справа	слева	справа	слева				справа	слева

24 IV 1943

13	21	3	4	Норм.	Норм.	+	Прыжок	15	—	—
13	23	Разрушение лабиринта справа								
13	25	4	Более 60	Д-1	Д-3	—	Локальные реакции То же	16	—	+
13	30	Более 60	Более 60	Д-2	Д-3	—		20	—	+
13	40	Более 60	Более 60	Норм.	Д-2	—		8	—	+
14	10	10	15	Норм.	Д-1	—	»	20	—	—
14	27	5	8	Норм.	Д-2	—	»	21	—	—
14	45	8	9	Норм.	Норм.	+	»	21	—	—
15	25	11	12	Норм.	Норм.	+	»	22	—	—

25 IV 1943

13	10	2	2	Д-1	Д-1	+	Прыжок	13	—	—
----	----	---	---	-----	-----	---	--------	----	---	---

ния выражены значительно сильнее и держатся более длительное время, чем на ипсилатеральной. Она застывает в состоянии отведения, производит движения при сбрасывании со спинки раздражителя с большей степенью дисметрии и, наконец, при исследовании по способу Türgsk время рефлекса оказывается больше. Во-вторых, различные рефлексы страдают в различной степени как в отношении выраженности явлений, так и в отношении длительности их. Так, например, в приведенном на таблице опыте можно было констатировать небольшие изменения тонических рефлексов конечностей и значительно больший эффект в отношении рефлекса сбрасывания.

Таким образом, все исследованные нами рефлексы лягушки претерпевают значительные и стойкие изменения после изменения афферентного потока, поступающего из вестибулярного аппарата.

Б. Перерезка седалищных нервов. Если изменение афферентного потока из лабиринтного прибора приводит к нарушению течения рефлексов различного характера, имеющих рецептивные зоны в самых отдаленных друг от друга местах, естественно можно думать, что аналогичные изменения можно получить и при воздействиях на другие крупные нервы, в частности седалищный.

С воздействиями на седалищный нерв было поставлено 38 опытов. У 24 лягушек производилась перерезка седалищного нерва на сере-

дине бедра: в 11 опытах — на одной стороне, в 13 — на двух. У 14 лягушек нервы анестезировались 2%-м раствором новокаина: в 5 опытах — на одной, в 9 — на обеих сторонах. Во избежание всасывания новокаина в кровь через прилегающие к нерву ткани, последние при анестезии отделялись от нерва тонкой резиновой прокладкой. Кроме того, в 8 опытах, при целостности седалищных нервов, удалялись рецепторы в области иннервируемой ими кожи путем снятия последней с конечностей. Наконец, в 7 контрольных опытах производилось лишь обнажение нерва без последующей перерезки и анестезии.

Как и в опытах с разрушением лабиринтных приборов, перерезка и анестезия седалищных нервов приводит к значительному изменению течения всех исследованных нами рефлексов. Известная степень изменений в состоянии тонуса передних конечностей была получена и после выключения рецепторов кожи после ее удаления, что подтверждают данные Eckhard (1881). В последующие дни характер протекания почти всех наблюдавшихся рефлексов становился нормальным.

Таблица 2

Влияние односторонней перерезки седалищного нерва на время рефлекса и течение тонических и фазических рефлексов. Рефлекс сбрасывания, время рефлекса по Türk и застывание задней конечности исследовались на неоперированной стороне. Температура внешней среды 18—24° С.

Время		Время рефлекса по Türk (в сек.)	Степень диметрии (Д) при сбрасывании бумажки со спинки	Рефлекс перерезывания	Рефлекс на укол	Тонус конечностей	
час.	мин.					высота головы в см	застывание задней конечности

24 IV 1943

8	25	2	Норм.	+	Прыжок	28	—
8	27		Перерезка лезого седалищного нерва				
8	30	3	Норм.	+	Локальная реакция	30	—
8	37	Более 60	Д-1	+		24	+
8	45	Более 60	Д-1	—		12	+
8	52	Более 60	Д-1	—		15	+
9	03	Более 60	Д-1	+		17	+
9	12	Более 60	Д-1	+		15	+
9	20	Более 60	Д-1	+		16	—
9	45	Более 60	Д-2	+		25	—
10	15	Более 60	Д-1	+		17	—
10	42	21	Норм.	+		Прыжок	20
11	22	31	Д-1	+	20		—
11	57	39	Д-1	+	18		—
12	26	55	Д-1	+	20		—
13	00	Более 60	Норм.	+	18		—
14	17	45	Норм.	+	29		—

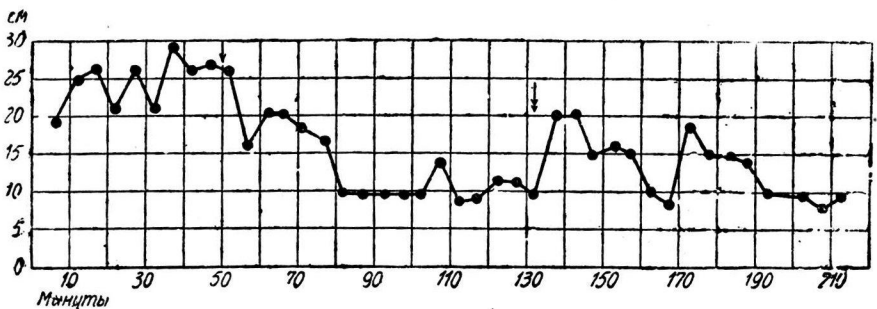
25 IV 1943

13	04	2	Норм.	+	Прыжок	25	—
----	----	---	-------	---	--------	----	---

В табл. 2, для характеристики наблюдающихся после перерезки и анестезии седалищного нерва явлений, приводится протокол одного из опытов. Как и в случае разрушения лабиринта, перерезка седалищного нерва вызвала изменения в характере протекания всех исследованных

рефлексов. Рефлекс сбрасывания, исследованный на неоперированной стороне, становится дисметричным. В ответ на укол и укладывание на спинку вместо прыжка и переворачивания лягушка реагирует локальными движениями. Время рефлекса резко возрастает. Экстензорный тонус в передних конечностях и флексорный в задних ослабевают, вследствие чего голова несколько опускается, задние же конечности при осторожном отведении застывают в приданном им положении. Наконец, как и в случае разрушения лабиринтов, отмечается и асимметричность расстройств рефлекторной деятельности.

На рисунке приводятся данные, показывающие ослабление тонуса передних конечностей после снятия кожи с задних конечностей, вследствие чего голова удерживается на менее высоком уровне, чем это было до операции. Новая операция, при которой имеет место раздражение кожных нервов, временно повышает этот тонус.



Изменение положения (высоты) головы лягушки после снятия кожи с конечностей.

стрелка простая — снята кожа со стоп задних конечностей; *стрелка двойная* — снята кожа с голени и бедр задних конечностей.

Результаты этой серии опытов показали, что перерезка и анестезия седалищных нервов изменяют течение исследованных нами тонических и фазических рефлексов, что получающиеся при этом изменения носят временный характер и, спустя несколько часов или дней, могут компенсироваться и что в случае перерезки нерва с одной стороны изменения в рефлекторной деятельности были двусторонними, причем часто были выражены асимметрично.

В некоторых контрольных опытах также были получены изменения рефлекторной деятельности, но эти изменения были выражены значительно слабее, чем в опытах с перерезкой и анестезией и, повидимому, объяснялись операционной травмой, которая сама может вызвать некоторое изменение состава афферентного потока.

В. Перерезка и раздражение плечевых нервов. В 85 опытах с воздействиями на плечевой нерв, помимо перерезки и анестезии, применялось также и раздражение нерва.

Перерезка плечевого нерва производилась у 59 лягушек: в 32 опытах — с одной и в 27 опытах — с двух сторон. Как и в случае воздействий на лабиринт и седалищный нерв, изменение состава афферентного потока, вследствие перерезки плечевого нерва, влечет за собой, как правило, изменение характера течения рефлексов. Лишь в некоторых из опытов перерезка не вызывала никаких последствий (4 опыта с двусторонней и 7 опытов с односторонней перерезкой). Наблюдавшиеся изменения имели переходящий характер и через некоторое время (измеряемое в одних опытах часами, а в других днями) течение рефлексов

принимало нормальный характер. Очень часто имела место асимметрия наблюдавшихся расстройств рефлекторной деятельности, особенно после односторонней перерезки.

Таблица 3

Влияние односторонней перерезки плечевого нерва на время рефлекса и течение тонических рефлексов. Температура внешней среды 18—24° С. Опыт 24 и 25 IV (лягушка 1) и 26 IV 1943 (лягушка 2)

Время		Время рефлекса по Türck (в сек.)		Степень дисметрии (Д) при сбрасывании бумажки со спинки		Рефлекс перепорачивания	Рефлекс на укол	Тонус конечностей		
								высота головы (в см)	застывание задних конечностей	
час.	мин.	справа	слева	справа	слева				справа	слева
24 апреля 1943 г.										
11	22	3	3	Норм.	Норм.	+	Прыжок	30	—	—
11	28	Перерезка правого плечевого нерва								
11	30	3	6	Норм.	Норм.	+	Прыжок	26	—	—
11	35	6	8	Норм.	Д-1	+	Локальная реакция	22	—	+
11	52	Более 60	6	Д-1	Д-2	—		20	—	+
12	02		12	Д-2	Д-1	—		21	—	+
12	14	15	11	Д-2	Д-1	—		25	—	+
12	35	2	10	Д-1	Норм.	+	Прыжок	26	—	—
13	05	1	1	Д-1	Норм.	+		29	—	—
14	21	7	1	Д-1	Норм.	+		20	—	—
5 апреля 1943 г.										
13	20	4	4	Норм.	Норм.	+	Прыжок	24	—	—
26 апреля 1943 г.										
10	5	4	4	Норм.	Норм.	+	Прыжок	20	—	—
10	10	На левый плечевой нерв наложен кристаллик каменной соли								
10	15	7	9	Д-1	Норм.	+	Локальные реакции	14	+	+
10	23	8	37	Норм.	Д-1	+		19	+	+
10	25	Соль снята с нерва								
10	30	10	18	Норм.	Д-1	+	Прыжок	23	+	+
11	55	12	17	Норм.	Норм.	+		23	—	—
11	10	9	10	Норм.	Норм.	+		26	—	—

В табл. 3 приводятся результаты одного из опытов с односторонней перерезкой плечевого нерва. Перерезка правого плечевого нерва вызвала изменения во всех исследованных нами рефлексах. Некоторые из них изменялись на короткий промежуток времени (застывание задней левой конечности вследствие ослабления флексорного тонуса), другие — на более длительный срок (дисметрия при сбрасывании правой лапкой бумажки со спинки). На следующий день все исследованные рефлексы

протекали нормально. При двусторонней перерезке явления были обычно выражены резче, чем при односторонней.

Обращает на себя внимание асимметрия в степени выраженности изменений на оперированной и неоперированной сторонах. В первые полчаса на неоперированной стороне изменения были выражены резче. В дальнейшем картина стала смешанной.

Отметим еще одну деталь, рельефно выступавшую и во многих других опытах.

Извращение нормального характера течения рефлексов возникало не сразу, а через несколько минут после перерезки нерва и достигало максимума, лишь спустя несколько десятков минут.

В 12 опытах производилась анестезия плечевого нерва 2% -м раствором новокаина. Опыты с анестезией дали те же результаты, какие были получены в опытах с перерезкой нерва.

В 14 опытах производилось раздражение каменной солью, которая накладывалась на нерв, изолированный от подлежащих тканей тонкой резиновой прокладкой. Раздражение нерва в течение 3—6 минут обычно также приводило к резко выраженному изменению течения исследованных рефлексов. Результаты одного из таких опытов и приводятся в табл. 3 — опыт от 26 IV.

Значение различных отделов центральной нервной системы в явлениях взаимодействия

Роль характера афферентного потока, поступающего в центральную нервную систему, исследовалась нами во всех ранее описанных опытах на лягушках с интактным мозгом. Но когда некоторые из этих же опытов были поставлены на спинальных лягушках, то перерезка нервов не оказала никакого эффекта.

Естественно сразу же возник вопрос: какие же отделы центральной нервной системы обуславливают наблюдавшиеся нами изменения рефлекторной деятельности? Свойственно ли это всем отделам головного мозга или же некоторые из них играют в этих процессах особо важную роль?

Чтобы ответить на эти вопросы была проделана серия опытов, в которых перерезка или раздражение плечевого нерва производилась у лягушек с удаленными передним мозгом (10 опытов), зрительными чертогами (7 опытов), зрительными буграми (6 опытов), продолговатым мозгом (17 опытов).

Как уже было описано в сообщении I и как видно из табл. 4, удаление переднего мозга уже само по себе резко изменяет характер протекания некоторых рефлексов (рефлекс сбрасывания со спинки бумажки, смоченной кислотой, рефлекс на укол, тонические рефлексы задних конечностей). Но на этом фоне перерезка плечевого нерва привела к еще большему отклонению от нормы: дисметрия при сбрасывании бумажки увеличилась, время рефлекса, по Tüsgk, резко возросло, тонус передних конечностей уменьшился. Таким образом, при наличии зрительных чертогов изменение состава афферентного потока, вызванное перерезкой плечевого нерва, может привести к извращению рефлекторной деятельности.

На препаратах с удаленными зрительными чертогами, но с сохраненными зрительными буграми картина получилась смешанная: в одних опытах перерезка плечевого нерва вызвала незначительное извращение рефлекторной деятельности, в других не получилось никаких изменений. На бульбарных препаратах также нельзя было обнаружить каких-либо

существенных изменений за исключением незначительного удлинения времени рефлекса по Türck (табл. 5).

Таблица 4

Влияние односторонней перерезки плечевого нерва на время рефлекса и течение тонических и фазических рефлексов таламической лягушки. Температура внешней среды 18—23° С. Опыт 26 IV 1943

Время		Время рефлекса по Türck (в сек.)		Степень дисметрии (Д) при сбрасывании бумажки со спинки		Рефлекс перерождения	Рефлекс на укол	Тонус конечностей		
								справа	слева	справа
час.	мин.	справа	слева	справа	слева			высота головы (в см)	справа	слева
8	20	2	3	Норм.	Норм.	+	Прыжок	27	—	—
8	35	Операция. Удален передний мозг								
13	05	4	4	Д-1	Д-1	+	Локальная реакция	26	+	+
13	14	5	4	Д-1	Д-1	+	То же	28	+	+
13	21	5	4	Норм.	Д-1	+	»	26	+	+
13	26	Перерезка правого плечевого нерва								
13	28	Более 60	Более 60	Д-2	Д-3	+	—	20	+	+
13	43	25	Более 60	Д-2	Д-2	+	Локальная реакция	22	—	—
14	00	40	Более 60	Д-2	Д-2	+	То же	8	+	+
14	10	40	Более 60	Д-3	Д-3	+	»	12	+	+
14	39	41	Более 60	Д-3	Д-3	+	»	10	+	+

Таблица 5

Влияние односторонней перерезки плечевого нерва на время рефлекса и течение тонических и фазических рефлексов бульбарной лягушки. Температура внешней среды 18—23° С. Опыт 26 IV 1943

Время		Время рефлекса по Türck (в сек.)		Степень дисметрии (Д) при сбрасывании бумажки со спинки		Застывание задних конечностей	
						справа	слева
час.	мин.	справа	слева	справа	слева	справа	слева
10	15	Операция — обнажен мозг, удален средний, промежуточный и передний мозг					
14	25	2	2	Норм.	Норм.	—	—
14	29	3	2	Норм.	Норм.	—	—
14	31	Справа перерезан плечевой нерв					
14	37	5	4	Норм.	Норм.	—	—
15	02	4	3	Норм.	Норм.	—	—
15	33	3	4	Норм.	Норм.	—	—

Таким образом, одно и то же воздействие, резко изменяя течение исследованных рефлексов у лягушек с сохраненным промежуточным мозгом, а в некоторых опытах и с средним мозгом, в то же время не оказывает влияния на характер протекания их на бульбарных и спинальных препаратах.

Полученные нами результаты находятся в соответствии с литературными данными об изменениях функционального состояния нервной системы лягушки при различных воздействиях: раздражении нервов (Сеченов, 1868), раздражении кожи (Гершуни, 1930), гипоксемии (Воробьев, 1934), гипероксемии (Жиронкин, 1940); в указанных случаях также наблюдалась высокая реактивность нервной системы только при наличии промежуточного и среднего мозга.

Высокая реактивность организма при наличии промежуточного мозга на различного рода влияния обуславливается тем, что в этой области головного мозга находятся надсегментарные чувствительные ганглии и установленные Karplus и Kreidl высшие вегетативные центры, в частности симпатические.

Но, акцентируя роль промежуточного мозга в происхождении депрессии спинного мозга после перерезки нервов, мы в то же время должны подчеркнуть, что изменение состава афферентного потока может вызвать изменение функционального состояния мозга даже у спинальной лягушки. Но для этого перерезки недостаточно. Это явление можно получить лишь при более резких способах воздействия на нервы, например путем раздражения их (Сеченов, 1868). В наших опытах это достигалось раздражением плечевого нерва скипидаром или же кристаллами поваренной соли. Таких опытов было поставлено 12. Один из них приводится в табл. 6. После раздражения нерва солью рефлекс

Таблица 6

Влияние раздражения плечевого нерва на характер протекания рефлексов у спинальной лягушки. Опыт 17 IV 1943

Время		Время рефлекса по Türok (в сек.)		Степень дисметрии (Д) при сбрасывании бумажки со спинки		Тонус конечностей	
						застывание задних конечностей	
час.	мин.	справа	слева	справа	слева	справа	слева
8	36	2	3	Норм.	Норм.	—	—
8	51	Разрушен головной мозг					
9	10	1	2	Норм.	Норм.	—	—
9	24	2	3	Норм.	Норм.	—	—
9	37	4	2	Норм.	Норм.	—	—
9	52	4	3	Норм.	Норм.	—	—
10	10	2	1	Норм.	Норм.	—	—
10	27	Раздражение левого плечевого нерва кристалликом поваренной соли					
10	31	25	20	Норм.	Норм.	—	—
10	35	Соль снята с нерва					
10	36	55	20	Д-1	Д-1	+	+
10	48	20	11	Д-1	Д-1	+	+
11	08	10	7	Д-1	Д-2	—	+
11	42	10	7	Д-1	Д-2	—	—

сбрасывания стал дисметричным, время рефлекса по Tügsk увеличилось, задние конечности стали застывать в состоянии отведения. Следовательно, раздражение нерва вызвало у спинальной лягушки все те изменения, которые легко получают у интактной лягушки при менее эффективном воздействии.

Таким образом, наличие переднего мозга и вегетативных и чувствительных центров промежуточного мозга облегчает интрацентральное взаимодействие и перестройку функциональных структур рефлексов. Вместе с тем, такого рода взаимодействие и перестройки возможны и при наличии одного лишь спинного мозга, но для этого требуется большая интенсивность фактора, действующего на афферентные нервы, более существенные изменения в характере афферентного потока, поступающего в центральную нервную систему.

Значение состояния центральной нервной системы для процессов взаимодействия

В опытах на представителе холоднокровных животных — лягушке (*Rana ridibunda*) при исследовании значения характера афферентного потока, поступающего в центральную нервную систему, отчетливо выявилось значение функционального состояния последней для процессов взаимодействия. В нервной системе лягушки интенсивность целого ряда процессов обусловлена температурными и сезонными изменениями. Общеизвестно, что лягушки весной и летом значительно менее устойчивы, чем осенью и зимою, в частности в отношении функций нервной системы.

Исследуя влияние изменения состава афферентного потока на течение фазических и тонических рефлексов, мы натолкнулись на интересное явление. При низкой температуре внешней среды, например, если зимой лягушки содержались при температуре около 10° С, перерезка нервов и выключение рецептивных зон не изменяют характера рефлекторной реакции. Например, в случае выключения зрительных рецептивных зон путем вылушения глаз в летние месяцы рефлекторная деятельность изменяется весьма резко: дыхание прекращается на 10—20 минут, лабиринтные рефлексы, исследуемые путем укладывания на спинку, также отсутствуют, рефлекс сбрасывания оказывается дисметричным, экстензорный тонус передних и флексорный тонус задних конечностей резко понижаются, в ответ на укол общая реакция (прыжок) часто заменяется локальными движениями лапок. Если же вылушение глаз произвести зимой, то это не производит никакого эффекта. В весенние месяцы и ранней осенью, расстройство рефлекторной деятельности хотя и наблюдается, но оно выражено значительно слабее и длится меньшее время, чем летом. Таким образом, реактивность нервной системы на изменение афферентного потока импульсов, поступающего в нервную систему у лягушек (*Rana ridibunda*), стоит в теснейшей связи с сезоном года и с температурой среды, в которой они находятся.

Влияние перерезки глазодвигательного нерва на световой, конъюнктивальный и роговичный рефлексы кролика

Влияние перерезки нервов на рефлексы афферентные и эфферентные, нейроны которых не проходят в перерезанном нерве, исследовались не только на лягушках, но и на кроликах. С этой целью были использованы кролики с перерезанными глазодвигательными нервами.

Таблица 7

Влияние перерезки глазодвигательного нерва на течение рефлекторного смыкания глазной щели. Кролик № 83

Дата	Время		Раздражаемая рецептивная зона	Характер рефлекторного ответа	
	час.	мин.		справа	слева
28 I	10	10	Сетчатка (свет)	Смыкание век	Смыкание век
			Роговица	То же	То же
			Конъюнктивна	То же	То же
			Кожа уха	То же	То же
С 12 до 13 ч. производилась операция: вскрыт череп, перерезан слева глазодвигательный нерв, рана зашита					
29 I	10	30	Сетчатка	Смыкание век	Рефлекс отсутствует Отведение головы в сторону резким движением. Веки не смыкаются То же То же При раздражении яркими солнечными лучами, прямо падающими в глаз и при фокусировании лобным зеркалом лучей от электрической лампы в 100 ватт веки не смыкаются. При фокусировании лобным зеркалом солнечных лучей на зрачке происходит слезное смыкание век Отведение головы без смыкания век с отведением головы резким движением То же То же
			Роговица	Смыкание век (неполное)	
		Конъюнктивна	То же		
		Кожа уха	Смыкание век		
		Сетчатка	Смыкание век		
		Роговица	То же		
Конъюнктивна	То же				
Кожа уха	То же				

В этих опытах рефлекторное смыкание глазной щели вызывалось различными путями: тактильным раздражением конъюнктивы и склер (тройничный нерв), световым раздражением сетчатки (зрительный нерв) и электрическим раздражением рецептивной зоны на коже уха (n. auricularis) кролика.

У нормального кролика все перечисленные способы раздражения при слабых и средних степенях интенсивности их вызывают смыкание глазной щели (лицевой нерв) без движения головы. Лишь при резком увеличении интенсивности раздражения появляется другой компонент этого рефлекса — отодвигание головы.

Совершенно иная картина получается у кролика с перерезанным глазодвигательным нервом, который не является ни афферентным, ни эфферентным нервом для перечисленных рефлексов.

В табл. 7 приводятся результаты одного из опытов, демонстрирующих изменение характера течения рефлекторных реакций после перерезки глазодвигательного нерва.

Из данных протокола опыта с несомненностью следует, что произошло резкое извращение нормального характера рефлексов, обычно вызывающих при раздражении различных рецептивных зон смыкание глазной щели. Эта ответная реакция заменилась другой — резким поворотом головы, аналогичным движению при болевом раздражении. Инте-

ресно, что такой же характер ответной реакции наблюдался в наших опытах с децеребрацией на уровне передних и в особенности задних бугров четверохолмия, когда раздражение конъюнктивы или роговицы также приводило не к смыканию века, а к движению головы (сообщение I).

Резкий поворот головы внешне по своему характеру напоминает реакцию на болевое раздражение. Но весьма вероятно, что это лишь кажущееся сходство, так как данная реакция в нормальных условиях отсутствует и в опытах с перерезками мозга появляется лишь после удаления таламической области. Аналогичные резкие движения, напр. движения конечностей, наблюдаются при раздражении рецептивных зон спинальных животных. Следовательно, не каждое такого рода резкое движение нужно связывать с болевой реакцией.

У кроликов, проживших после операции длительное время, постепенно происходит возвращение к нормальной ответной реакции, т. е. к смыканию глазной щели без движения головы.

Указанное явление извращения рефлексов, связанных со смыканием века, протекает у различных кроликов неодинаково. У некоторых из них рефлекс восстанавливается не только на оперированной, но и на противоположной стороне. У других даже на оперированной стороне явления были выражены сравнительно слабо: уже непосредственно после операции при раздражении конъюнктивы и роговицы, одновременно с отдергиванием головы происходило и смыкание глазной щели, но в значительно меньшей степени, чем это имеет место в нормальных условиях.

Описанные опыты, как и результаты экспериментов с перерезками нервов у лягушек, показывают, какие сложные взаимоотношения существуют между рефлексами и какие расстройства могут получиться в характере их протекания при воздействии на нервы, которые на первый взгляд как-будто бы не имеют никакого непосредственного отношения к этим рефлексам. Реакция на свет и смыкание века являются прекрасным примером алинированных рефлексов, направленных к одной и той же цели — уменьшению светового потока, поступающего на сетчатку. Казалось бы, что после выключения (в результате перерезки) глазодвигательного нерва вследствие невозможности сужения зрачка, смыкание века должно происходить еще больше, чем это обычно наблюдается при световом раздражении сетчатки. Но вместо этого, даже при действии яркого солнечного света, при резко расширенном зрачке, глазная щель продолжает оставаться широкой, так как вследствие перерезки другого нерва в центральной нервной системе нарушились координационные соотношения, распространившиеся и на алинированный рефлекс. Через несколько дней происходит компенсация вызванных перерезкой нерва нарушений рефлекторной деятельности и это парадоксальное явление исчезает. Следовательно, все морфологические элементы, необходимые для осуществления рефлекторного смыкания века при раздражении сетчатки (свет), конъюнктивы, роговицы (прикосновение) и кожи уха (электрический ток) были налицо, но из-за нарушения функциональных отношений в центральной нервной системе они не могли быть использованы.

Таким образом, изложенные опыты показывают ту огромную роль, которую играют афферентные импульсы в функциональной структуре рефлекса даже в тех случаях, когда они поступают из рецептивных зон, не связанных непосредственно с этим рефлексом.

При перерезке глазодвигательного нерва механизм влияния является весьма сложным, тем более, что этот нерв в основном является эфферентным. Поэтому, функциональные соотношения при этом могут быть нарушены не только в результате выключения афферентных импульсов,

проходящих в чувствительных волокнах этого нерва: они нарушаются и вследствие того, что, после перерезки глазодвигательного нерва, из мышц, иннервируемых моторными волокнами этого нерва, начинает через тройничный нерв поступать поток проприоцептивных импульсов уже совершенно другого характера, в частности из парализованных глазодвигательных мышц и сфинктера зрачка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функциональное состояние нервной системы находится в теснейшей связи с характером поступающего в нее потока афферентных импульсов. Создавая различные соотношения в степени возбудимости различных центров нервной системы, регулируя процессы взаимодействия между ними, афферентные импульсы в одних случаях создают условия для проявления реакций одного типа, в других — другого. Такое понимание значения афферентных импульсов для рефлекторных реакций имелось уже у Сеченова. Оно еще больше утвердилось в результате многочисленных и разнообразных исследований в текущем столетии. Особенности характера потока афферентных импульсов определяют дальнейший ход развития рефлекса. Следовательно, от характера этого потока зависит исход реакций, и афферентные импульсы являются одним из существеннейших элементов функциональной структуры рефлекса. При этом речь идет не только об импульсах с рецептивной зоны данного рефлекса, а об афферентном потоке, поступающем со всех рецептивных зон организма.

В наших опытах путем изменения характера этого потока импульсов в результате разнообразных воздействий — перерезки седалищного, плечевого (у лягушки) и глазодвигательного (у кролика) нервов, путем раздражения плечевого нерва, разрушения лабиринтов и энуклеации глаз — были получены резко выраженные изменения в протекании ряда рефлексов как тонического, так и фазического типа. Эти воздействия на афферентные приборы изменяли структуру исследованных рефлексов, извращали нормально наблюдаемый характер течения их. При этом нарушение рефлекторной деятельности получалось независимо от локализации нерва, на который оказывалось воздействие, и локализации рецептивной зоны рефлекса, функциональная структура которого извращалась. Как уже указывалось, при разрушении лабиринта можно было наблюдать изменение функциональной структуры тонических рефлексов задних конечностей и рефлекса сбрасывания, а при перерезке седалищного нерва — нарушение лабиринтных рефлексов.

Нервная система по природе своей представляет единое целое и кажущиеся разнородными, связанные с различными сегментами мозга рефлексы оказываются теснейшим образом сочетанными друг с другом.

Достаточно выключить афферентные импульсы из какой-либо одной существенной афферентной зоны, чтобы это отразилось на деятельности всей нервной системы и вследствие этого изменилось течение рефлексов, имеющих рецептивные зоны в самых различных местах тела.

Эти наши данные, полученные на животных, соответствуют наблюдениям над особыми изменениями в рефлекторной деятельности человека, когда в результате поражения какого-либо нерва возникают отдаленные изменения в рефлексах, рефлекторные зоны и афферентные аппараты которых расположены вне области иннервации пораженного нерва (André Thomas, 1922; Анохин, 1943; Харитонов, 1943; Гринштейн, 1944; Давиденков, 1944; Фаворский, 1944; Уфлянд и Форштадт, 1944 и др.).

Но подчеркивая теснейшую взаимную связь между рефлексами, указывая на возможность влияния афферентных импульсов не только с близких, но и с самых отдаленных рефлекторных зон, одновременно нужно подчеркнуть и другое важное обстоятельство, состоящее в том, что значение различных афферентных импульсов далеко неодинаково и что не каждый афферентный стимул может оказать существенное влияние на структуру любого рефлекса. Если бы каждый афферентный импульс имел значение для всех рефлексов, то в протекании последних не было бы никакой закономерности, так как состав поступающего в центральную нервную систему потока афферентных импульсов непрерывно колеблется, и в каждую последующую секунду он уже иной, чем был в предшествующее время. Только потому и возможно изучение закономерностей рефлекторной деятельности, что нервная система функционирует в достаточной степени устойчиво, что рефлексы протекают в известной мере стереотипно. Так, в наших опытах ампутация пальца на лапке не вызывала никаких изменений в описанных ранее рефлексах лягушки. Вылущение глаза, хотя и вызывает изменения, но также незначительные и быстро проходящие, в то время как перерезка седалищного нерва и разрушение лабиринта в этом отношении оказываются весьма эффективными. Выключение же аортальной рецептивной зоны может привести не только к временному резкому угнетению возбудимости нервной системы, но в некоторых случаях даже к необратимому исчезновению ее (Кравчинский, 1943, 1944а и б).

Следовательно, с одной стороны, имеют значение особенности рецептивных зон, с которых поступают импульсы, с другой же, — степень изменения афферентного потока.

Таким образом, подчеркивая значение характера афферентного потока импульсов для рефлекторной деятельности и в то же время указывая на малую значимость для этой деятельности многих из этих импульсов, мы считаем необходимым фиксировать внимание на разграничении существенно важных афферентных факторов от несущественных. Факторы первого типа изменяют функциональную структуру рефлекса, оказывают на него влияние. Факторы второго типа ни в какой степени не отражаются на течении рефлекса и потому-то именно и важно отделение существенных афферентных влияний от несущественных. Следовательно, говоря об афферентных факторах, оказывавших влияние на исследованные нами рефлексы, мы имели в виду только существенно важные из них.

Несомненно, что в отношении многих рефлексов к существенно важным относятся афферентные импульсы из лабиринтного аппарата и импульсы, проходящие через такие крупные нервные стволы, как плечевой и седалищный нерв, иннервирующие большое число различных функциональных единиц.

Как уже указывалось, исключительно демонстративные примеры влияния некоторых афферентных зон на функциональное состояние центральной нервной системы, а следовательно, и на характер протекания рефлекторных реакций были показаны на лягушках Кравчинским (1943, 1945). Перерезая аортальные нервы или анестезируя аортальные рецептивные зоны у лягушек (*Rana ridibund*), он показал, что через несколько минут после указанных воздействий возникает прогрессирующая депрессия функций нервной системы, протекающая с изменением течения рефлекторных реакций и приводящая, спустя несколько десятков минут, к необратимому исчезновению возбудимости. Л. А. Орбели (1944) трактует этот феномен как проявление тормозных явлений со стороны головного мозга, ранее задерживавшихся импульсами, идущими со стенок аорты.

Задача исследования функциональной структуры рефлексов и заключается в том, чтобы установить важнейшие из афферентных влияний, т. е. те из них, которые определяют течение рефлекса. Нужно к этому прибавить, что состав афферентных влияний для каждого рефлекса своеобразен, и если некоторые из афферентных импульсов существенно важны для одного рефлекса, то они могут быть несущественными для другого и наоборот.

Обращает на себя внимание, что изменение потока афферентных импульсов в некоторых случаях оказывает влияние на функциональную структуру рефлекса лишь при наличии высших надсегментарных аппаратов головного мозга, в первую очередь — переднего мозга и thalami optici. Так, перерезка плечевого нерва у интактной лягушки почти всегда вызывала изменение характера протекания рефлексов, в то время как у бульбарной или спинальной лягушки эти изменения наблюдались очень редко. Вместе с тем при другом способе изменения состава афферентных импульсов, в частности при раздражении того же плечевого нерва поваренной солью, у спинальных лягушек изменения рефлекторной деятельности получались очень легко, так же как и у интактных животных.

Следовательно, изменение состава афферентного потока импульсов влияет на рефлекторную деятельность через все отделы нервной системы, но оно, повидимому, легче происходит через посредство высших надсегментарных аппаратов.

ВЫВОДЫ

1. Изменение состава потока афферентных импульсов, поступающего в центральную нервную систему, влияет на функциональную структуру рефлексов, существенно изменяя течение последних.

2. Перерезка, анестезия и раздражение крупных периферических нервов (седалищного, плечевого) и разрушение рецептивных зон (лабиринтного прибора, глаза, кожи) у лягушек вызывают значительные изменения в характере рефлекторных реакций, не связанных непосредственно с повреждаемыми афферентными приборами.

3. Степень извращения рефлекторных реакций после перечисленных воздействий находится в связи, с одной стороны, с природой нервов и рецептивных зон, на которые оказываются эти воздействия, с другой же, — со степенью и характером воздействий, с количеством вовлекаемых в процесс чувствительных элементов. Существенная роль принадлежит также времени года, температурному фактору и исходному состоянию нервной системы.

4. Изменения в характере протекания рефлекторных реакций обычно возникают не сразу, а спустя некоторое время после воздействия на нервы или рецептивные зоны, имея вначале тенденцию к нарастанию, в дальнейшем же — к компенсации их.

5. Перерезка глазодвигательного нерва у кролика также приводит к извращению некоторых рефлекторных реакций — светового, конъюнктивального и роговичного рефлексов. Непосредственно после перерезки глазодвигательного нерва раздражение конъюнктивы и роговицы прикосновением, а сетчатки светом не вызывает смыкания глазной щели и приводит лишь к отклонению головы. Спустя несколько дней после операции, происходит постепенное восстановление нормального течения конъюнктивального, роговичного и светового (в отношении смыкания глазной щели) рефлексов.

ЛИТЕРАТУРА

- Анохин П. К. Сб. «Проблемы центра и периферии в физиологии нервной деятельности», 1935; Тр. II пленума Госпитального совета, 1943.
- Беритов И. С. Учение об основных элементах центральной координации скелетной мускулатуры. 1916; Общая физиология нервной и мышечной деятельности, 1937.
- Воробьев А. М., Физиол. журн. СССР, 17, 1337, 1934.
- Гершуни Г. В., Русск. Физиол. журн., 13, 680, 1930.
- Гринштейн А. М., Вопр. нейрохирург., 8, № 1, 3, 1944.
- Давиденков С. Н., Невропатол. и психиатр., 13, 17, 1944.
- Жиронкин А. Г., Диссерт., 1940.
- Зимкин Н. В., Диссерт., 1943; Физиол. журн. СССР, 32, № 2, 1946a; Физиол. журн. СССР, 32, № 3, 1946b; Физиол. журн. СССР, 32, № 5, 1946c.
- Кравчинский В. Д., Бюлл. эксп. биол. и мед., 15, 73, 1943; 17, 35, 1944a; Усп. совр. биол., 16, 58, 1944b.
- Кунстман К. И. и Л. А. Орбели, Изв. Научн. инст. им. Лэсгафта, 9, 187, 1924.
- Орбели Л. А. Лекции по физиологии нервной системы. 1938. Военно-мед. сборн. I, 5, 1944.
- Сеченов И. М., Мед. вестн., № 34, 461, 1863; Физиология нервной системы. 1866 Об электрическом и химическом раздражении спинномозговых нервов лягушек; СПб., 1868.
- Уфлянд Ю. М. и Р. А., Форштадт, Бюлл. эксп. биол. и мед., 17, 21, 1944.
- Фаворский Б. А., Невропатол. и психиатр., 13, № 1, 24, 1944.
- Харитонов С. А., Невропатол. и психиатр., 12, № 6, 69, 1943.
- Eckhard C., Beitr. z. Anatom. u. Physiol., 9, 31, 192, 1881.
- Gergen R., Pflüg. Arch., 14, 340, 1876.
- Kürschner G., Uebersetzung von Marshall Hall's Abhandl. u. das Nervensystem, Marburg, 1840.
- Magnus R., Pflüg. Arch., 130, 219, 1909; 134, 545, 1910.
- Ranson S. W., Der Nervenarzt, 4, 4, 1931.
- Sanders-Ezrn H., Arbeit aus d. Physiol. Anstalt zu Leipzig, 2, 1, 1867.
- Sherrington C. The Integrative Action of the Nervous System, 1906.
- Tarchanoff I. R., Pflüg. Arch., 40, 330, 1887.
- Thomas André. La répercussivité, 1922.

ON THE FUNCTIONAL STRUCTURE OF A REFLEX

IV. THE ROLE OF THE AFFERENT FLOW OF IMPULSES ENTERING THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN THE FORMATION OF THE FUNCTIONAL STRUCTURE OF A REFLEX

N. V. Zimkin

Chair of Physiology of the Military Medical Academy, Leningrad

Summary

1. Changes in the character of flow of nervous impulses entering the central nervous system affects the functional structure of reflexes, fundamentally modifying their course.

2. Transection, anesthesia, and stimulation of large peripheral nerves, such as the sciatic and the brachialis, and destruction of receptive zones, such as the labyrinth, eye, and skin, leads in frogs to considerable changes in the character of reflex reactions unassociated with the lesioned afferent apparatus.

3. The degree of inversion of the reflex reactions after the above lesions depends partly on the nature of the nerves and receptive zones subjected to these lesions, and partly on the degree and character of the lesion and on the number of lesioned sensory elements. An important role is also played by the

time of the year, the temperature of environment, and the initial state of nervous system.

4. The changes of reflex function usually do not set in immediately; they are observed some time after the lesion of the nerves or receptive zones, first with a tendency to increase and later with a tendency to compensation.

5. The transection of the oculomotor nerve of the rabbit also leads to the inversion of some reflex reactions, viz., of the reflex to light and the corneal and conjunctival reflexes. Immediately after the transection of the oculomotor nerve, the stimulation of the conjunctiva and cornea does not lead to the closing of the eyelids and merely produces a movement of the head away from the stimulus. Several days later, the normal reaction of the eyelids to stimulation of the cornea and conjunctiva and to the action of light is gradually restored.

ВЛИЯНИЕ СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА АКТИВНОСТЬ УГОЛЬНОЙ АНГИДРАЗЫ В КРОВИ ЖИВОТНЫХ

Е. Ю. Ченькаева и Е. В. Чирковская

Физиологический институт им. акад. И. П. Павлова АН СССР

Поступило 20 I 1946

Занимаясь в течение ряда лет исследованием одного из важнейших дыхательных ферментов — угольной ангидразы — в крови у животных и человека при различных физиологических и патологических состояниях, наша лаборатория накопила большое количество фактов, указывающих на существование быстрых и резких сдвигов в активности этого фермента. Будучи в нормальных условиях существования у каждого вида животных более или менее постоянной, активность угольной ангидразы может подвергаться значительным колебаниям при переходе животного в необычные условия.

Крепс и Ченькаева (1941) наблюдали увеличение угольной ангидразы в ткани жабр у крабов при содержании их в среде с повышенным содержанием CO_2 ; при этом можно было отметить, что повышение угольной ангидразы наблюдалось у тех экземпляров, которые отличались большей выносливостью к повышенному содержанию CO_2 в окружающей среде, т. е. у тех, которые обладали более высокой способностью к акклиматизации.

Пигарева (1946) на птицах показала, что условия, связанные с недостатком кислорода или избытком CO_2 , вызывают у голубей и кур быстрые и отчетливые изменения в угольной ангидразе, если исходный уровень этого фермента был низким. Затем, Ченькаева (1945) на людях и собаках обнаружила, что пребывание в условиях пониженного атмосферного давления (в барокамере) вызывает также ряд изменений в угольной ангидразе крови. Относительно невысокая степень аноксии, связанная с пребыванием в течение $1\frac{1}{2}$ —3 часов на условной высоте в 4000 м, вела к повышению активности угольной ангидразы. Более высокая степень аноксии, развивающаяся на высоте 8000—9000 м, дает иную картину. Активность угольной ангидразы падает на этой высоте при пребывании на ней в течение 15—30 минут и снова возрастает при более длительном (до 1 часа 30 минут) пребывании. В последнее время Вержбинская (1946), исследуя угольную ангидразу в ткани головного мозга млекопитающих, также обнаружила наличие резких и быстрых сдвигов в активности угольной ангидразы в различных отделах мозга под влиянием асфиксии и нарушения кровообращения в мозгу.

Крепс, Гавурина и Смирнов (1946) наблюдали значительные изменения активности угольной ангидразы в крови человека при переходе от дыхания чистым кислородом под повышенным давлением к дыханию атмосферным воздухом при нормальном давлении. Эти сдвиги в актив-

ности угольной ангидразы можно было предотвратить или ослабить предварительной дачей испытуемым сахара.

Приведенные факты указывают, с одной стороны, на широкое распространение описанных изменений и, с другой стороны, дают основание толковать их как проявление одной из приспособительных реакций организма. Многочисленные работы школы Л. А. Орбели и школы Cannon, показывающие громадную роль симпатической нервной системы в регуляции различных функций организма, естественно поставили вопрос об участии симпатической нервной системы в описанной выше регуляции угольной ангидразы. Целый ряд приспособительных, в том числе и акклиматизационных механизмов организма, поставленного в необычные условия существования, осуществляется при участии симпатической нервной системы.

Опыты Izquierdo и Cannon (1928), а также McKay Sawyer, Schlossberg и др. (1933) показали прямое влияние удаления симпатической системы или выключения ее эрготамином на выносливость животных к аноксии. Кошки с выключенной симпатической нервной системой погибали от аноксии значительно скорее, чем нормальные кошки от той же степени аноксии. Те же отношения выступали и при изучении влияния симпатической нервной системы на выносливость животных к высокой и низкой температурам окружающей среды (McKay Sawyer, Schlossberg и др., 1933). Животные без симпатической системы теряли способность поддерживать нормальную температуру тела и погибали либо от перегревания, либо от переохлаждения.

В свете этих данных представляло интерес выяснить влияние симпатической нервной системы на угольную ангидразу как на одну из ферментных систем, имеющих, повидимому, большое значение в приспособлении организма к необычным условиям существования (гипероксия, аноксия, асфиксия и т. д.). Участие нервных или гуморальных механизмов в колебаниях угольной ангидразы казалось особенно вероятным, учитывая быстроту наблюдаемых сдвигов в активности этого фермента.

Настоящая работа имела задачей выяснить влияние некоторых симпатомиметических веществ на угольную ангидразу крови.

В основном опыты были поставлены с эфедрином. Небольшое количество опытов было поставлено с адреналином. Эфедрин, по современной классификации, относится к неистинным симпатомиметикам. Однако он вызывает типичный симпатический эффект, во многом сходный с действием адреналина. Для наших целей эфедрин имел то преимущество, что его действие более длительно и не сопровождается рядом неприятных последствий, которые нам приходилось видеть от введения адреналина.

В целом ряде случаев после введения адреналина в кровь или даже под кожу животные погибали через несколько часов после инъекции. На вскрытии обнаруживалось, что смерть наступала от острого отека легких. Кроме того, введение адреналина под кожу далеко не всегда давало эффект со стороны угольной ангидразы, повидимому, вследствие очень быстрого разрушения адреналина; если же эффект наблюдался, то был очень кратковременным. По этим причинам опыты проводились большей частью с эфедрином.

В нескольких опытах изучалась угольная ангидраза на фоне эмоционального возбуждения. Работами школы Cannon было показано, что эмоции связаны с сильным возбуждением симпатической нервной системы и увеличением секреции адреналина. Таким образом, опыты с эмоциональным возбуждением можно также отнести в группу опытов по выяснению влияния симпатической нервной системы на угольную ангидразу крови.

Опыты ставились на кроликах и собаках. Угольная ангидраза в основном определялась по реакции ускорения гидратации CO_2 колориметрическим методом Brinckman. В ряде опытов угольная ангидраза определялась и по реакции дегидратации манометрическим методом Meldrum и Roughton.

Особое значение в наших опытах имело наблюдение за числом красных кровяных телец в крови. Угольная ангидраза крови находится только внутри эритроцитов и изменение их числа могло само по себе вести к изменению количества угольной ангидразы в крови.

Работами лабораторий Barcroft, Cannon и др. (Izquierdo и Cannon, 1928; Binet, Cardot и др., 1927; Land и Naam, 1932; Watson, 1943) было показано, что введение животным адреналина и эмоциональное возбуждение ведет к нарастанию количества эритроцитов в кровяном русле. Увеличение числа эритроцитов, по данным этих авторов, происходит, главным образом, за счет сокращения селезенки, которая в покое может заключать в своей пульпе до 16% общего количества имеющейся у животного крови (Barcroft, 1926).

Land и Naam (1932) нашли, что кровь, заключенная в селезеночном депо, содержит в единице объема больше эритроцитов и гемоглобина, чем кровь периферическая. В опытах Watson (1943) было показано, что общий объем эритроцитов (по гематокриту) в крови селезеночной вены после инъекции адреналина в селезеночную артерию достигал 53.1%, тогда как до инъекции был равен 36.4%. Этим автором было показано также, что эритроциты депонированной в селезенке крови отличаются меньшим содержанием гемоглобина и более слабой резистентностью. В отношении же содержания угольной ангидразы в эритроцитах депонированной в селезенке крови в литературе никаких указаний не имеется.

Из сказанного ясно, что наблюдение за числом эритроцитов параллельно с определением угольной ангидразы в крови имело существенное значение. Зная число эритроцитов и содержание угольной ангидразы, можно вычислить ангидразный индекс, что дает возможность судить, являются ли колебания угольной ангидразы под влиянием различных воздействий простой функцией изменения числа эритроцитов или эти колебания происходят независимо от него.

Счет эритроцитов производился в счетной камере Türgsk всегда одним и тем же лицом. В некоторых опытах, кроме того, измерялся и общий объем эритроцитов по гематокриту.

Отсчет в гематокрите производился повторно после 20- и 40-минутного центрифугирования, когда цифры отсчета уже не менялись.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Опыты с введением эфедрина нормальным животным

Подопытные кролики и собаки предварительно изучались на содержание угольной ангидразы в крови в нормальных условиях и устанавливался предел колебаний угольной ангидразы в норме. После нескольких дней предварительных опытов, на тех же животных ставились опыты с введением эфедрина.

Добавочными тестами на положительный эффект служили пиломоторная реакция и реакция зрачка.

Постановка опыта. Вначале опыта уколom в мелкие сосуды уха бралась кровь для счета эритроцитов и для определения угольной

ангидразы. Ухо перед этим хорошо выстригалось и подогревалось в теплой воде.

Затем (у кроликов) измерялась ширина зрачка. Измерение производилось кронциркулем после 30-секундного освещения глаза электрической лампочкой (40 свечей) на расстоянии 0,5 м от глаза.

Когда животное успокаивалось от предварительных процедур, ему вводился под кожу эфедрин, из расчета 1,5—2,0 мл 5%-го раствора на 1 кг веса, и велось наблюдение за поведением животного. Как правило, действие эфедрина начинало сказываться через 20—30 минут после инъекции и достигало максимума на 40-й—50-й минуте. Внешне эффект проявлялся в появлении у животного двигательного беспокойства, положительной пиломоторной реакции и (у кроликов) расширении зрачка. На высоте этих явлений у животного, в тех же условиях, что и перед опытом, бралась кровь для определения угольной ангидразы и для счета красных кровяных шариков и измерялась ширина зрачка.

Эффект от введения эфедрина наблюдался почти во всех случаях. Исключения составляют те опыты, в которых исходный уровень угольной ангидразы в крови был почему-либо выше нормального. Результаты этой серии опытов представлены в табл. 1. Из четырнадцати опытов в одиннадцати наблюдалось повышение угольной ангидразы в крови после введения эфедрина, в двух опытах (№№ 5 и 6) — падение и в одном опыте угольная ангидраза практически не изменилась. В тех опытах, где наблюдалось повышение, оно было вполне отчетливым, выходящим за пределы нормальных колебаний, и достигало в ряде опытов 100%.

Опыт № 6, где эффект от введения эфедрина проявился в виде падения угольной ангидразы, может быть объяснен ненормально высоким уровнем угольной ангидразы перед опытом. Ни в одном случае в обычных условиях мы не видели у этого кролика (№ 4) такой высокой цифры угольной ангидразы.

Изменение числа эритроцитов после введения эфедрина в большинстве опытов шло параллельно изменению угольной ангидразы. Хотя мы и находим в литературе (Николаев) указания, что эфедрин не вызывает сокращения селезенки, тем не менее увеличение числа эритроцитов в наших опытах наблюдалось так часто, что едва ли можно было его отнести за счет чего-либо другого.

Только в двух опытах (№№ 4 и 9) увеличение угольной ангидразы в крови сочеталось с падением числа эритроцитов.

Остальные тесты — пиломоторная реакция и ширина зрачка — почти всегда совпадали с положительным эффектом на угольную ангидразу.

Как уже упоминалось выше, особенно большое значение имело вычисление ангидразного индекса (AI); индекс рассчитывался по формуле:

$$\frac{\text{угольная ангидраза после опыта}}{\text{угольная ангидраза до опыта}} : \frac{\text{эритроциты после опыта}}{\text{эритроциты до опыта}}$$

Ангидразный индекс давал возможность судить о том, насколько наблюдаемые сдвиги в угольной ангидразе можно отнести за счет изменения количества эритроцитов.

Индекс равный единице означает, что ангидразная ценность каждого эритроцита не изменилась (аналогично цветному показателю при определении гемоглобина).

В приведенных в табл. 1 опытах индекс в 10-ти случаях больше единицы, в одном равен единице и в трех меньше единицы. Таким образом, можно заключить, что хотя увеличение угольной ангидразы в большинстве опытов и идет параллельно с увеличением числа эритроцитов

Таблица 1
Опыты с введением эфедрина нормальным животным

№ по порядку	Дата	Иаименование животного	Пиломоторная реакция		Зрачок (в мм)		Угольная ангидраза (по реакции гидратации)		Число эритроцитов в 1 мм ³ (в тысячах)		AI
			до	после	до	после	до	после	до	после	
1	9 I	Кролик № 2	0	+++	8.0	10.5	2.80	4.30	5230	6630	1.20
2	10 I	» № 1	0	+++	5.0	7.5	3.00	5.30	5140	6610	1.40
3	13 I	» № 2	0	+++	4.5	5.0	2.20	2.90	4730	4880	1.30
4	24 I	» № 3	0	++++	7.0	7.0	1.80	2.30	6050	4810	1.60
5	27 I	» № 3	0	+	8.0	9.0	2.20	2.00	5280	4700	0.80
6	27 I	» № 4	0	+	6.0	8.0	3.40	2.30	5280	5630	0.60
7	31 I	» № 2	0	+++	6.5	9.0	2.90	4.60	4650	4890	1.80
8	1 II	» № 4	0	+	5.0	7.0	2.70	5.40	5500	5960	1.85
9	14 I	» № 2	0	+++	6.5	9.0	2.90	3.40	4880	4590	1.25
10	5 III	» № 3	0	+++	7.0	8.5	3.40	3.50	5450	6360	0.90
11	18 I	Собака Снежка	0	+++	—	—	2.00	3.10	6010	6000	1.50
12	15 II	» Трезор	0	+++	—	—	4.80	6.00	5280	6410	1.50
13	6 III	» Снежка	0	+++	—	—	4.00	5.60	7050	7360	1.30
14	21 III	» Трезор	0	+++	—	—	3.40	4.00	5840	7200	1.05

в крови, это изменение угольной ангидразы нельзя отнести только за счет увеличения общего количества эритроцитов.

Однако все эти расчеты базируются на предположении, что эритроциты, выбрасываемые из селезенки, в отношении угольной ангидразы равноценны эритроцитам, циркулирующим в крови.

Если же эритроциты, депонированные в селезенке, богаче угольной ангидразой, чем эритроциты, находящиеся в кровяном русле, то увеличение индекса может быть следствием выбрасывания из селезенки эритроцитов, более богатых угольной ангидразой. Для устранения этого осложняющего обстоятельства и решения вопроса в более чистой форме проведена серия экспериментов на животных, у которых была удалена селезенка.

Опыты с введением эфедрина животным без селезенки

Двум кроликам и трем собакам была удалена в стерильных условиях селезенка.

По прошествии 7 дней со дня операции, после того как были сняты швы и животное совершенно оправилось от операции, его брали на опыт.

Опыт проводился по той же схеме, что и до удаления селезенки.

Результаты опытов представлены в табл. 2.

Прежде всего в этих опытах с отчетливостью выступило, что колебания числа эритроцитов после введения эфедрина выражены значительно меньше, чем у животных с интактной селезенкой. В шести опытах число эритроцитов практически не изменилось, колебания укладывались в пределы точности измерения. В пяти опытах наблюдалось изменение в числе эритроцитов, из них в четырех оно было снижено и в одном увеличено (опыт № 6).

Угольная ангидраза в опытах на животных, лишенных селезенки, менялась так же, как и в опытах на нормальных животных. В восьми опытах из одиннадцати угольная ангидраза после введения эфедрина увеличилась, в двух осталась без изменения и в одном случае (опыт № 6) оказалась резко сниженной.

В последнем случае, так же как и в опыте № 6 из табл. 1, исходный уровень угольной ангидразы в крови этого животного был очень высок, и эффект от введения эфедрина выразился в снижении угольной ангидразы до величины обычной для этого кролика в норме.

Сравнивая наблюдаемые в этих опытах колебания в угольной ангидразе и в числе эритроцитов, можно видеть, что изменения эти происходят не параллельно.

Количество эритроцитов упало в опыте № 4, где не было изменения в угольной ангидразе, и в трех других опытах (№№ 7, 9 и 10), где угольная ангидраза значительно возросла. Увеличение же числа эритроцитов мы наблюдали в опыте № 6, в котором угольная ангидраза как раз сильно снизилась.

Ангидразный индекс во всех опытах, за исключением трех (№№ 3, 6 и 10), выше единицы.

Таким образом, сравнивая опыты, поставленные на нормальных животных и на животных без селезенки, можно утверждать, что те изменения в угольной ангидразе, которые наблюдались после введения эфедрина, происходят независимо от увеличения числа эритроцитов, хотя часто и параллельно с ним.

Таблица 2
Опыты с введением эфедрина животным без селезенки

№ по пор.	Дата	Наименование животного	Пиломоторная реакция		Зрачок (в мм)		Угольная ангидраза (по реакции гидратации)		Число эритроцитов в 1 мм ³ (в тысячах)		AI
			до	после	до	после	до	после	до	после	
1	21 II	Кролик № 2	0	+++	4,5	9,0	2,10	2,30	4500	4430	1,10
2	2 III	» № 2	0	+	7,0	9,0	3,00	3,80	5280	5100	1,30
3	2 III	» № 1	0	+	7,0	7,5	3,20	3,20	5370	5330	1,00
4	5 III	» № 2	0	+++	6,0	10,0	3,00	3,00	5460	4080	1,33
5	12 III	» № 1	0	+++	7,5	9,0	3,50	3,90	6950	5690	1,35
6	13 III	» № 2	0	+	7,0	8,0	4,50	2,90	5620	6360	0,60
7	15 III	Собака Снежка	0	+++	—	—	3,20	4,70	6320	5250	1,76
8	19 III	» Снежка	0	+++	—	—	3,90	5,50	6290	6160	1,43
9	30 III	» Снежка	0	+++	—	—	4,80	6,40	6650	6310	1,40
10	13 IV	» Жучка	0	+	—	—	4,40	6,20	6800	6200	1,04
11	21 XII	» Трезор	0	+	—	—	4,90	5,50	6710	6900	1,10
12	24 XII	» Трезор	0	+++	—	—	4,20	4,70	—	—	—

Гематокрит 39—41%

Опыты с введением адреналина

Всего с введением адреналина¹ поставлено 13 опытов, из них семь опытов на нормальных животных и шесть на животных без селезенки (табл. 3 и 4). Для этой группы опытов характерно, что эффект от введения адреналина получается менее отчетливо, чем от введения эфедрина. В тех случаях, где эффект имеется, он крайне нестойк. Характер эффекта также отличен от получаемого после введения эфедрина. Надо отметить, что и количество эритроцитов в этих опытах менялось тоже далеко не везде.

Адреналин вводился животным под кожу в количестве: кроликам 2.0—2.5 мл, собакам 2.5—3.0 мл (раствор 1:1000). В одном опыте (№ 1 в табл. 3) адреналин был введен кролику внутривенно в количестве 0.5 мл.

Угольная ангидраза определялась и по реакции гидратации и по реакции дегидратации.

По реакции гидратации из 13 опытов только в пяти мы наблюдали эффект в виде увеличения угольной ангидразы, в четырех опытах эффект выразился в уменьшении фермента и в четырех эффекта не было вовсе. Характерно при этом, что падение угольной ангидразы наблюдалось, как правило, на 12-й или 20-й минуте после введения адреналина, а повышение на 5-й минуте и только в одном случае на 9-й минуте.

В опытах, где угольная ангидраза повышалась, на 5-й минуте она снова падала до нормы или даже ниже нормы на 10-й — 20-й минуте.

По реакции дегидратации из восьми опытов в пяти можно было констатировать увеличение угольной ангидразы. Это увеличение наблюдалось на 5-й или на 10-й минуте с последующим падением до нормы или еще ниже. В одном опыте угольная ангидраза осталась не измененной и в двух упала. Заслуживает внимания то обстоятельство, что в опытах №№ 3 (табл. 3) и 4 (табл. 4) угольная ангидраза после введения адреналина, оставаясь без изменения при определении по реакции гидратации, оказалась повышенной при определении по реакции дегидратации.

Этот факт еще раз показывает, что нет неперенной зависимости между величинами, характеризующими активность фермента в его воздействии на реакцию гидратации и на реакцию дегидратации.

Изменение активности угольной ангидразы в некоторых случаях может касаться либо одной, либо другой фазы реакции.

Контрольные опыты

По ходу работы ставились контрольные, «пустые» опыты с введением животным под кожу физиологического раствора. Такие опыты были поставлены как на нормальных животных, так и на животных, лишенных селезенки.

Во всех опытах (табл. 5) введение физиологического раствора не оказывало никакого эффекта на активность угольной ангидразы в крови.

Количество эритроцитов также практически не изменялось. Ангидазный индекс везде равен 1.0, за исключением одного опыта, где увеличение индекса до 1.2 произошло за счет значительного снижения числа эритроцитов в крови.

¹ Применялся препарат адреналина Московского завода эндокринных и витаминных препаратов.

Таблица 3
Опыты с введением адреналина нормальным животным

№ по порядку	Дата	Наименование животного	Угольная ангидраза (по реакции гидратации)			А1 (по реакции гидратации)			Угольная ангидраза (по реакции дегидратации)			Эритроциты (в тысячах)		Доза адреналина	
			до	секунды		до	секунды		до	на 5-н—12-н	на 20-н—30-н	до	секунды		
				на 5-н—9-н	на 9-н—12-н		на 20-н—30-н	на 5-н—9-н					на 9-н—12-н		на 20-н—30-н
1	6 II	Кролик № 4	2,80	—	—	—	—	—	—	—	—	5410	—	0,5 мл в вену	
2	17 II	» № 5	3,50	4,30	—	2,80	—	2,10	—	1,20	—	27%	—	2 мл под кожу	
3	14 XI	» № 6	2,10	2,10	—	1,70	—	0,94	—	0,70	—	5210	5370	То же	
4	16 XI	» № 6	2,10	2,20	—	2,30	—	1,08	—	1,30	—	4900	5500	»	
5	21 XI	» № 7	2,40	1,90	—	2,20	—	0,65	—	0,82	—	5060	5610	»	
6	23 XI	» № 7	2,10	2,00	2,50	2,10	—	0,91	—	0,90	1,90	5640	6060	»	
7	26 XI	» № 6	2,10	2,00	—	2,10	—	0,77	—	1,00	—	4600	4600	»	

Таблица 4
Опыты с введением адреналина животным без селезенки

№ по порядку	Дата	Наименование животного	Угольная ангидраза (по реакции гидратации)				А1 (по реакции гидратации)				Угольная ангидраза (по реакции дегидратации)				Эритроциты (в тысячах)			Доза адреналина		
			до	на 5-й—6-й	на 9-й—12-й	на 20-й—30-й	до	на 5-й—6-й	на 9-й—12-й	на 20-й—30-й	до	на 5-й—12-й	на 20-й—30-й	до	на 5-й—12-й	на 20-й—30-й				
1	19 IV	Кролик № 1	4.40	—	—	3.10	—	—	0.67	—	—	—	—	—	—	—	5580	—	5860	2 мл под кожу
2	29 XI	» № 2	1.00	1.40	1.10	—	1.40	1.10	—	1.40	—	—	—	—	—	—	4300	4300	—	2.5 мл под кожу
3	1 XII	» № 1	3.10	3.00	—	—	0.9	—	—	1.30	—	—	—	—	—	—	7070	7290	—	То же
4	8 XII	» № 2	3.30	3.30	—	—	1.00	—	—	1.30	1.20	—	—	—	—	—	5270	5270	—	То же
5	3 XII	Собака Снежка . . .	1.80	1.80	—	—	0.50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4730	5170	—	3 мл под кожу

Таблица 5
Опыты с введением физиологического раствора нормальным животным и животным без селезенки

Дата	Наименование животного	Пилоmotorная реакция		Зрачок (в мм)		Угольная ангидраза (по реакции гидратации)		Число эритроцитов в 1 мм ³ (в тысячах)		AI
		до	после	до	после	до	после	до	после	
Нормальные животные										
10 II	Кролик № 2	0	0	7.0	7.0	3.00	3.00	5600	4740	1.17
3 III	» № 2	0	0	5.0	5.0	3.00	3.00	5220	5370	1.00
3 III	» № 3	0	0	4.5	4.5	3.10	3.00	6090	5670	1.00
7 III	Собака Снежка	0	0	—	—	3.40	3.40	7320	6410	1.10
Животные без селезенки										
16 III	Собака Снежка	0	0	—	—	6.10	6.00	7500	7400	1.00
5 IV	» Жучка	0	0	—	—	3.00	2.50	Гемзтокрит 440/0	440/0	0.83
9 XI	Кролик № 1	0	0	6.0	6.0	2.60	2.60	5360	5270	0.99
10 XI	» № 2	0	0	4.5	4.5	1.00	1.00	3610	3530	0.99

О П Ы Т Ы С Э М О Ц И О Н А Л Ь Н Ы М В О З Б У Ж Д Е Н И Е М

На трех собаках и одном кролике были поставлены эксперименты с влиянием эмоционального возбуждения на угольную ангидразу крови.

Животные, хорошо изученные на содержание угольной ангидразы в крови, подвергались сильному эмоциональному возбуждению. В одних случаях это был страх, в других — резкая агрессивная реакция на кошку. Результаты опытов представлены в табл. 6. Положительный эффект выражается довольно значительным повышением угольной ангидразы в крови, не всегда сопровождающимся увеличением числа эритроцитов.

Отсутствие эффекта наблюдалось обычно (как и в опытах с эфедрином), в тех случаях, когда исходный уровень угольной ангидразы был уже высок (опыт № 2).

В опыте № 2, как оказалось впоследствии, клетка с кошкой перед опытом была поставлена в соседнюю комнату, и собака, через дверь чувствующая запах кошки, уже была сильно возбуждена. В норме угольная ангидраза у этой собаки не превышает 4.0, здесь же она равна 5.3. В тех случаях, когда эффект был выражен, он наступал очень быстро, на 5-й—10-й минуте после начала возбуждения, и исчезал вскоре после того, как животное успокаивалось. Количество эритроцитов в крови в этих опытах оставалось без изменения. Без изменения число эритроцитов оставалось и в опытах на животных с удаленной селезенкой.

О Б С У Ж Д Е Н И Е П О Л У Ч Е Н Н Ы Х Д А Н Н Ы Х

Первый вопрос, который возникает при обсуждении приведенного материала, состоит в следующем: что же собственно меняется в эритроцитах — количество фермента или его активность? Быстрота изменений в угольной ангидразе, происходящих иногда в течение нескольких минут, говорит против допущения изменения количества фермента в эритроцитах. Казалось маловероятным, чтобы за такой короткий срок могла произойти где-то выработка фермента и наполнение им эритроцитов, оболочка которых, по видимому, непроницаема для молекул угольной ангидразы. Далее, независимость изменений в угольной ангидразе, констатируемых по реакции гидратации и по реакции дегидратации, также трудно объяснима с точки зрения изменения количества фермента. Выше были приведены опыты со введением адреналина, в которых наблюдались изменения угольной ангидразы по реакции дегидратации и отсутствие изменений по реакции гидратации. Все эти факты говорят о большей вероятности предположения, что меняется не количество фермента, а его активность.

Для окончательной проверки этого предположения были поставлены совместные с А. А. Смирновым опыты, в которых, параллельно с определением активности угольной ангидразы, производилось измерение количества цинка в эритроцитах. По данным Keilin и Mann (1939), весь цинк, содержащийся в эритроцитах, принадлежит угольной ангидразе.

Основываясь на этих данных, по количеству цинка в эритроцитах можно судить о количестве угольной ангидразы в крови. Цинк в наших опытах определялся дитизиновым методом. Подробно методика описана в работе Крепса, Гавуриной и Смирнова (1946). Содержание цинка в эритроцитах собаки колебалось в пределах 8—9 γ на 1 г эритроцитов.

Ни в одном случае в этих опытах (табл. 7) не было найдено изменения количества цинка, в то время как активность угольной ангидразы подвергалась изменениям.

Таблица 7

Собака без селезенки. Вес 14 кг. Введено 3 мл 5%-го раствора эфедрина

	Угольная ангидраза (по реакции гидратации)	Угольная ангидраза (по реакции дегидратации)	Счет эритроцитов (в тысячах)	Гематокрит (в %)	Zn в 1 мл крови (в γ)
До опыта	3.90	0.50	6650	33	3.00
Через 1 час после введения эфедрина	5.50	0.40	6310	34	2.98

Опыты эти показывают, что под влиянием введения эфедрина меняется не количество фермента в крови, а именно его активность.

Второй вопрос, стоявший перед нами, состоял в том, как понять механизм наблюдаемых сдвигов в активности угольной ангидразы. Надо указать, что адреналин и эфедрин, в опытах *in vitro*, прибавленные к крови в различных концентрациях, вплоть до превосходящих во много раз возможную концентрацию их в крови животного, не оказывали никакого влияния на активность фермента. Следовательно, нельзя объяснить полученные факты непосредственной активизацией угольной ангидразы крови эфедрином или адреналином. Изменение активности угольной ангидразы в наших опытах надо понимать как реакцию всего организма на введение в организм симпатомиметических веществ, как одно из проявлений возбуждения симпатической системы.

Выше мы уже указывали, что целый ряд воздействий на организм, вызывающий сдвиги в угольной ангидразе (асфиксия, аноксия, дыхание чистым кислородом и др.), сопровождается, кроме того, рядом явных симпатических эффектов — сокращением селезенки, изменением деятельности сердца и т. д.

В свете наших данных, изменения в активности угольной ангидразы в этих случаях также можно понимать как осуществляемые при участии симпатической нервной системы. Можно представить себе, что возбуждение симпатической нервной системы приводит к образованию или освобождению каких-то веществ, оказывающих активирующее или тормозящее действие на угольную ангидразу. Leiner еще в 1940 г. показал, что различные азотсодержащие вещества (гистамин, гистидин и др.) могут оказывать активирующее действие на препараты угольной ангидразы. В весьма ясной форме наличие в крови активаторов и ингибиторов угольной ангидразы было показано Меньшиковой (1946) в нашей лаборатории. Если это предположение о влиянии симпатической нервной системы на активность угольной ангидразы через посредство образования или освобождения активирующих или тормозящих веществ подтвердится, то этот механизм еще расширит адаптационно-трофическую роль симпатической нервной системы, дополняя ее в сторону влияния и на ферментные системы организма.

ВЫВОДЫ

1. Введение животному симпатомиметических веществ — адреналина и эфедрина, а также эмоциональное возбуждение вызывают значительные сдвиги в активности угольной ангидразы. Эти изменения могут быть направлены как в сторону увеличения, так и в сторону умень-

шения активности фермента, в зависимости от исходного уровня активности фермента.

2. Наблюдения за числом эритроцитов в крови и, особенно, опыты на животных без селезенки показывают, что наблюдаемые сдвиги в активности угольной ангидразы не могут быть объяснены изменением количества эритроцитов в крови.

3. Параллельное измерение количества цинка в эритроцитах и активности угольной ангидразы показывает полное несоответствие изменений в количестве цинка и в активности угольной ангидразы; этот факт заставляет признать, что наблюдаемые сдвиги в угольной ангидразе свидетельствуют не об изменении количества фермента как вещества, а именно об изменении его активности.

4. Отсутствие параллелизма между изменениями активности угольной ангидразы в отношении реакции гидратации и реакции дегидратации (опыты с адрепалином) также подтверждает эту точку зрения.

5. Наблюдаемые изменения в активности угольной ангидразы осуществляются, повидимому, через посредство симпатической нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

- Вержбинская Н., Изв. АН СССР, сер. биол., № 1, 135, 1946.
 Крепс Е., Ц. Гавурина и А. Смирнов, Военно-медиц. сборн., 1946 (в печати).
 Крепс Е. и Е. Ченыкаева. Неопубликованные данные, 1941; Военно-медиц. сборн., 1, 14, 1944.
 Меньшикова А. Неопубликованные данные, 1946.
 Пигарева З., Тр. Физиол. инст. им. Пávлова, 2, 1946 (в печати).
 Ченыкаева Е., ДАН СССР, 47, № 7, 1945.
 Barcroft J., *Ergebn. d. Physiol.*, 25, 818, 1926; *Features in the Architecture of Physiological Functions*, 144, 1934.
 Binet L., H. Cardot et B. Fournier, *C. R. Soc. Biol.*, 96, 521, 1927.
 Izquierdo J. a. W. Cannon, *Amer. J. Physiol.*, 84, 545, 1928.
 Keilin D. a. T. Mann, *Nature*, 144, 442, 1939.
 Leiner M., *Naturwiss.*, 28, 316, 1940.
 Land E. a. E. Haam, *Ztschr. d. Exp. Med.*, 80, 1932.
 McKay, Sawyer, T. Schlossberg and al., *Amer. J. Physiol.*, 104, 184, 1933.
 Watson C., *Amer. J. Med. Sci.*, 205, № 4, 1943.

ACTION OF THE SYMPATHOMIMETIC DRUGS UPON THE ACTIVITY OF CARBOANHYDRASE IN THE BLOOD OF ANIMAL

E. J. Chenykaeva and E. V. Chirkovskaya

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

Summary

1. Introduction of sympathomimetic drugs — adrenaline and ephedrine, as well as emotional excitation of the animal, call forth considerable shifts in the activity of carboanhydrase of the blood. The direction of these changes depends on the initial level of activity of the enzyme, and may consist in either a diminution or an increase of its activity.

2. Estimations of the number of erythrocytes in the blood, and especially experiments on splenectomized animals prove that these changes of activity o

carboanhydrase of the blood cannot be due to changes of the number of erythrocytes in the blood.

3. The parallel investigation of the carboanhydrase activity and the contents of zinc in the erythrocytes shows total absence of coordination between these two values; it follows from this that the changes of carboanhydrase observed in these experiments cannot be brought about by changes in the quantity of the enzyme, and must be due to changes in its activity.

4. The absence of parallelism between the activity of the hydration and dehydration effects of carboanhydrase (experiments with adrenaline) confirm this view.

5. The above described changes of activity of carboanhydrase are probably achieved through the medium of the sympathetic nervous system.

ВЛИЯНИЕ НАРКОТИКОВ НА АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

СООБЩЕНИЕ IV. СОПОСТАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКОЙ СИЛЫ РАЗЛИЧНЫХ
НАРКОТИКОВ С ИХ СПОСОБНОСТЬЮ ТОРМОЗИТЬ АКТИВНОСТЬ
ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

М. Я. Михельсон

Лаборатория кафедры фармакологии Военно-морской медицинской Академии

Поступило 26 I 1946

В наших прежних работах по вопросу о влиянии наркотиков на активность холинэстеразы выяснилась закономерная зависимость этого влияния от концентрации ацетилхолина и холинэстеразы (Михельсон, 1943b и 1946).

Оказалось, что тормозящее действие наркотиков на холинэстеразу тем сильнее, чем 1) ниже концентрация ацетилхолина и 2) выше концентрация холинэстеразы в растворе, где идет реакция.

Подобрав оптимальное соотношение концентраций ацетилхолина и холинэстеразы, мы смогли наблюдать торможение гидролиза ацетилхолина как *in vitro*, так и *in vivo*, при наркотических концентрациях наркотиков.

В этих работах, частично опубликованных (Михельсон, 1943a), было показано тормозящее действие наркотических концентраций хлороформа, эфира и первых пяти членов гомологического ряда спиртов *in vitro*, а для некоторых из этих наркотиков также и *in vivo*.

В настоящем сообщении, мы поставили своей задачей выяснить степень торможения холинэстеразы при наркозе этиловым спиртом и одиннадцатью другими наркотиками.

Были испытаны: этиловый спирт, антипирин, уретан, хлоралоза, пиромидон, хлоралгидрат, люминал, антифебрин, фенацетин, хлоретон, бромурал и тимол. Выбор именно этих наркотиков определялся несколькими причинами:

- 1) для удобства работы были отобраны только нелетучие или малолетучие наркотики,
- 2) были взяты представители различных химических групп веществ,
- 3) был подобран ряд наркотиков различной силы.

Наркотические концентрации крайних членов этого ряда, выраженные в молях на литр различаются между собой в 3000 раз, а коэффициенты Overton—Meuer — в 17 000 раз. Опыты ставились на лягушках. Лягушка была выбрана потому, что на этом объекте можно легко и точно установить наркотические концентрации. Наркотические концентрации определялись двумя методами:

- 1) метод Winterstein — лягушка перфузировалась через аорту раствором наркотика в рингере; наркотической считалась концентрация, вызывающая полный наркоз в течение 30 минут перфузии;

2) лягушки погружались в водный раствор наркотика; наркотической считалась концентрация наркотика, вызывающая полный наркоз в течение 3 часов.

Наркотические концентрации, найденные обоими способами, совпадали. Эти концентрации обозначены во вторых графах табл. 1 и 2.

Действие найденных концентраций наркотиков было испытано на активность холинэстеразы крови человека.

Активность холинэстеразы мозга лягушек во время наркоза изучалась путем сопоставления активности экстрактов из мозга контрольных и наркотизированных лягушек.

МЕТОДИКА

Активность холинэстеразы определялась по принципу Plattner (Galehr и Plattner, 1927).

К жидкости, содержащей холинэстеразу (кровь или взвесь мозговой ткани) добавлялся ацетилхолин. Через определенный срок гидролиз ацетилхолина приостанавливался добавлением кислоты. По количеству ацетилхолина, оставшегося неразрушенным, определялась активность фермента.

С целью получить оптимальные условия для выявления тормозящего действия наркотиков, мы постарались создать возможно большие концентрации холинэстеразы и возможно меньшие концентрации ацетилхолина. При этом 50% исходного количества ацетилхолина разрушалось за срок около 2 секунд. Была сконструирована специальная установка, позволяющая точно выдерживать такие короткие сроки контакта.

К раствору, содержащему холинэстеразу, ацетилхолин и соляная кислота добавлялись под давлением, так сказать «выстреливались» с промежутком времени в несколько секунд. По методу Plattner для остановки гидролиза нужно добавлять трихлоруксусную кислоту. Однако трихлоруксусная кислота даже после нейтрализации мешает титрованию оставшегося ацетилхолина на некоторых тестобъектах. Поэтому мы пользовались нормальным раствором соляной кислоты. Контрольные опыты показали, что добавление соляной кислоты сразу останавливает процесс гидролиза ацетилхолина. После добавления кислоты смесь помещалась на 3 минуты в кипящую водяную баню. Этим достигалась необратимая денатурация фермента. Благодаря кислой среде ацетилхолин при этом совершенно не разрушался. После действия высокой температуры кислота нейтрализовалась добавлением едкого натрия. Количество оставшегося неразрушенным ацетилхолина определялось в соответствующем разведении путем титрования на биологических тестобъектах. Использовалось 4 тестобъекта: прямая мышца живота лягушки, изолированное по Sгаub сердце лягушки, спинная мышца пнявки и кровяное давление кошки. В каждом отдельном опыте использовалось обычно два из перечисленных четырех тестобъектов.

Последовательность и количество добавляемых веществ видны из табл. 1. Опыты велись при комнатной температуре.

В опытах in vivo источником холинэстеразы служила дефибринированная кровь человека.

Для сравнения активности холинэстеразы мозга наркотизированных и контрольных лягушек мы поступали следующим образом. Центральная нервная система извлекалась in vivo. Полученный препарат растирался в ступке и разводился в 10 раз раствором Рингера. При таком разведении концентрация наркотика в мозговой ткани наркотизированных лягушек неизбежно понизилась бы. Чтобы сохранить ту концентрацию наркотика, которая была в мозгу in vivo, для разведения использовался тот же раствор Рингера с наркотиком, который вызывал наркоз при перфузии лягушки через аорту.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Вначале были поставлены опыты по определению действия наркотиков на активность холинэстеразы крови.

Непостоянство комнатной температуры, использование крови различных людей, а может быть и еще какие-либо неизвестные нам пока факторы, могли повлиять на результаты в различные опытные дни. Чтобы исключить влияние всех этих «факторов данного опытного дня», мы

Таблица 1

Влияние изонаркотических концентраций этилового спирта и уретана на активность холинэстеразы крови человека

Опыт № 123, 7 V 1945

	Исходное количество ацетилхолина		Контроль (без наркотика)		Этиловый спирт 0.35 мол./л		Уретан 0,034 мол./л	
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Взято крови 3—а (в мл)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Добавлено раствора Рингера (в мл)	2.5	2.5	2.5	2.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Добавлено этилового спирта 1.4 мол./л (в мл)	—	—	—	—	1.0	1.0	—	—
Добавлено уретана 0.136 мол./л (в мл)	—	—	—	—	—	—	1.0	1.0
Добавлено ацетилхолина $1 \cdot 10^{-5}$ (в мл)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Контакт крови с ацетилхолином (в сек.)	—	—	6	6	6	6	6	6
Добавлено н. HCl (в мл)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Добавлено этилового спирта 1.4 мол./л (в мл)	1.0	—	1.0	—	—	—	—	—
Добавлено уретана 0.136 мол./л (в мл)	—	1.0	—	1.0	—	—	—	—
Пребывание в водяной бане при $t^{\circ} 95^{\circ} C$ (в мин.)	3	3	3	3	3	3	3	3
Добавлено н. NaOH (в мл)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Добавлено раствора Рингера (в мл)	43.0	43.0	43.0	43.0	44.0	44.0	44.0	44.0
% разрушения ¹	—	—	73	76	33	36	33	38
Коэффициент скорости реакции $K = \frac{1}{t} \ln \frac{a}{a-x}$	—	—	0.219	0.237	0.067	0.074	0.067	0.081
% торможения	—	—	—	—	71	68	71	65

¹ По данным тестирования на прямой мышце живота и на сердце лягушки (рис. 1).

Влияние наркотических концентраций различных наркотиков на активность холин
0.35

Наркотик	Наркотическая кон- центрация для лягушки (в мол./л)	№ опыта и дата
Этиловый спирт	0.35	Среднее из 28 опытов
Антипирин	$8 \cdot 10^{-2}$	121, 3 V 1945
Уретан	$3.4 \cdot 10^{-2}$	123, 7 V 1945
Хлоралоза	$1.3 \cdot 10^{-2}$	131, 2 XI 1945
	„	132, 5 XI 1945
Пирамидон	$1.3 \cdot 10^{-2}$	136, 23 XI 1945
Хлоралгидрат	$1.2 \cdot 10^{-2}$	124, 8 V 1945
	„	136, 23 XI 1945
Люминал	$8.7 \cdot 10^{-3}$	115, 21 IV 1945
Антифебрин	$7.4 \cdot 10^{-3}$	135, 16 XI 1945
Фенацетин	$2.8 \cdot 10^{-3}$	135, 16 XI 1945
Хлоретон	$1.4 \cdot 10^{-3}$	134, 15 XI 1945
	$7.0 \cdot 10^{-3}$	134, 15 XI 1945
Бромурал	$4.5 \cdot 10^{-4}$	133, 12 XI 1945
Тимол	$1.3 \cdot 10^{-4}$	132, 15 XI 1945
	$6.5 \cdot 10^{-4}$	133, 12 XI 1945

лица 2

эстеразы (сопоставление с влиянием наркотической концентрации этилового спирта — мол./л)

‰ тормож. холинэстеразы данным наркотиком	‰ тормож. холинэстеразы этиловым спиртом в том же опыте	Каким числом выразится ‰ торможения данным наркотиком, если ‰ торможения этиловым спиртом принять за 56	Примечание
—	—	56‰	
98—91	68—68	81‰	
65—71	68—71	58‰	
33—50	50—50	45‰	
38—33	58—56	33‰	
74—84	56	79‰	
92—97	56	95‰	
92—100	56	96‰	
23—27	41—41	34‰	
33—33	24—33	63‰	
24	24—33	46‰	
(— 17‰)	33—33	(— 17‰)	Активация холинэстеразы на 17‰ при наркотических концентрациях хлоретона
+ 24‰	33—33	41‰	Торможение на 41‰ при повышении концентраций хлоретона в 5 раз
57—57	74—74	43‰	
0—12	56—56	6‰	При наркотических концентрациях
63—63	74—74	48‰	При концентрации в 5 раз более высокой

в каждом опыте начинали с определения тормозящего действия наркотической концентрации этилового спирта. Кроме спирта, в каждом опыте испытывалось действие еще одного или двух наркотиков. Таким образом, в каждом отдельном опыте действие тех или иных наркотиков сопоставлялось с действием спирта в изонаркотических концентрациях.

Примером такого сопоставления может служить опыт № 123 от 7 V 1945 (табл. 1 и рис. 1).

В опыте № 123 изонаркотические концентрации этилового спирта и уретана вызвали одинаковую степень торможения холинэстеразы (70 и 68%) (ср. рис. 1, А и Б).

Рис. 2 показывает, что тормозящее действие хлоралозы на холинэстеразу близко к торможению от этилового спирта, если оба наркотика взяты в изонаркотических концентрациях.

Сводные данные представлены в табл. 2.

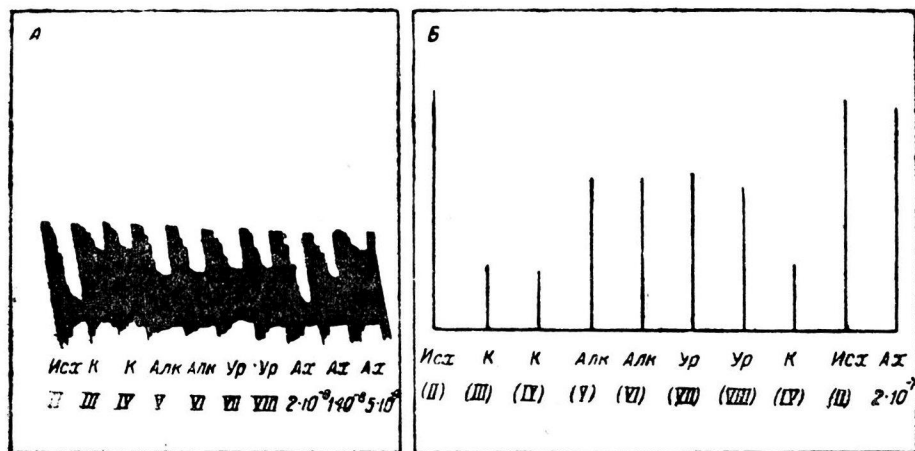


Рис. 1. Действие изонаркотических концентраций этилового спирта и уретана на активность холинэстеразы. Опыт № 123, 7 V 1945 (см. протокола опыта).

А — тестирование оставшегося неразрушенным ацетилхолина на изолированном по методу Straub сердце лягушки; Б — тестирование тех же проб на незеренизированной прямой мышце живота лягушки; высота сокращений регистрируется по миллиметровой шкале. Все обозначения в А и Б одинаковы: Исх — исходное количество ацетилхолина, К — контрольные пробы, АЛК — пробы с этиловым алкоголем, Ур — пробы с уретаном. Все пробы испытывались в равных разведениях. В конце для сравнения показано действие ацетилхолина (Ах) в различных разведениях. Римские цифры внизу соответствуют номерам проб по протоколу опыта. Изонаркотические концентрации алкоголя и уретана тормозят холинэстеразу в одинаковой степени.

9 из 12 испытанных наркотиков вызывали приблизительно одинаковую степень торможения холинэстеразы (от 30 до 70%) в тех концентрациях, в которых они вызывают одинаковую степень наркоза. Хлоралгидрат вызывал более сильное торможение, чем другие наркотики. Тормозящее действие хлоретона и тимола не выявилось при этих концентрациях. Хлоретон даже незначительно повышал активность эстеразы. Такая же степень торможения, как от других наркотиков, выявлялась при повышении концентраций хлоретона и тимола в 4—5 раз против наркотических.

В табл. 3 наркотические концентрации различных веществ сопоставлены с их концентрациями, вызывающими торможение активности холинэстеразы от 30 до 70%. Для большинства наркотиков эти концентрации совпадают и их отношение (графа 5) равно единице. У хлоралгидрата и

отчасти антипирина сильное действие на эстеразу выявляется даже при концентрациях ниже наркотических. Отношение меньше единицы. Для хлоретона и тимола это отношение равно 4 и 5.

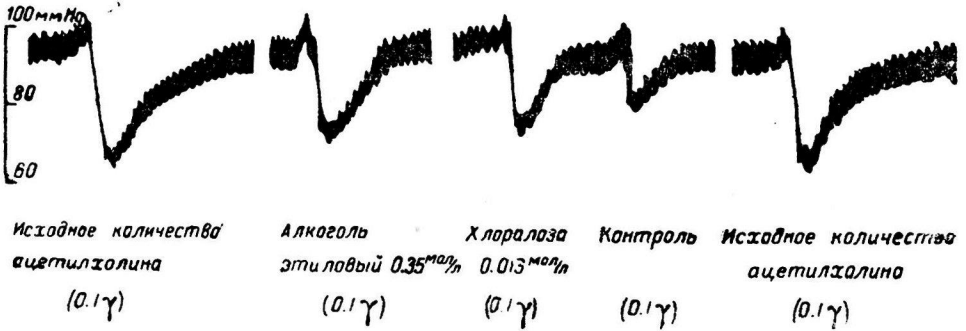


Рис. 2. Действие изонаркотических концентраций этилового спирта и хлоралозы на активность холинэстеразы. Опыт № 132, 5 XI 1945. Тестирование оставшегося неразрушенным ацетилхолина на кровяном давлении кошки. Все пробы испытывались в равных разведениях. В контрольной пробе (без наркотиков) сохранилось меньше всего ацетилхолина. В присутствии алкоголя и хлоралозы гидролиз ацетилхолина замедлен приблизительно в одинаковой степени.

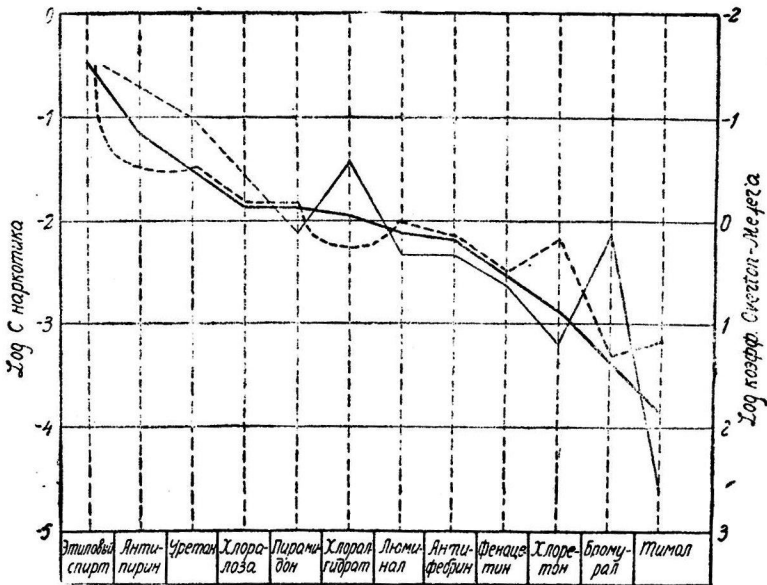


Рис. 3. Сопоставление наркотической силы, способности тормозить холинэстеразу и коэффициента Overton — Meyer для различных наркотиков.

1 — наркотическая концентрация; 2 — концентрация, тормозящая холинэстеразу 30 — 70%; 3 — коэффициент Overton — Meyer.

Чтобы оценить значение этих совпадений и расхождений в той же таблице, наркотические концентрации сопоставлены с коэффициентами Overton—Meyer. Расхождения гораздо большие. Произведения наркотической концентрации на коэффициент Overton—Meyer расходятся для разных веществ в 500 раз, а не в 5.

Таблица 3

Сопоставление наркотической силы различных наркотиков с их способностью тормозить холинэстеразу

Наркотик	А	В	С	В А	С · В
	Концентрация, вызывающая наркоз лягушек за 3 ч. (в мол./л)	Концентрация, вызывающая торможение холинэстеразы на 30—70%	Коэффициент Overton—Meyer		
Этиловый спирт	$3.5 \cdot 10^{-1}$	$3.5 \cdot 10^{-1}$	0.03	1	$1 \cdot 10^{-2}$
Антипирин	$8.0 \cdot 10^{-2}$	$5.3 \cdot 10^{-2}$	—	0.7	—
Уретан	$3.4 \cdot 10^{-2}$	$3.4 \cdot 10^{-2}$	0.1	1	$3.4 \cdot 10^{-3}$
Хлоралоза	$1.3 \cdot 10^{-2}$	$1.3 \cdot 10^{-2}$	—	1	—
Пирамидон	$1.3 \cdot 10^{-2}$	$1.3 \cdot 10^{-2}$	1.3	1	$1.7 \cdot 10^{-2}$
Хлоралгидрат	$1.2 \cdot 10^{-2}$	$6.0 \cdot 10^{-3}$	0.23	1	$2.8 \cdot 10^{-3}$
Люминал	$8.7 \cdot 10^{-3}$	$8.7 \cdot 10^{-3}$	2.0	1	$1.7 \cdot 10^{-2}$
Антифебрин	$7.4 \cdot 10^{-3}$	$7.4 \cdot 10^{-3}$	2.0	1	$1.5 \cdot 10^{-2}$
Фенацетин	$2.8 \cdot 10^{-3}$	$2.8 \cdot 10^{-3}$	4.0	1	$1.1 \cdot 10^{-2}$
Хлоретон	$1.4 \cdot 10^{-3}$	$6.0 \cdot 10^{-3}$	15.0	4	$2.1 \cdot 10^{-2}$
Бромурал	$4.5 \cdot 10^{-4}$	$4.5 \cdot 10^{-4}$	1.35	1	$6.1 \cdot 10^{-4}$
Тимол	$1.3 \cdot 10^{-4}$	$6.5 \cdot 10^{-4}$	500	5	$3.25 \cdot 10^{-1}$

На рис. 3 это же сопоставление сделано графически. Совпадение наркотических концентраций с концентрациями, тормозящими холинэстеразу лучше, чем с коэффициентами Overton—Meyer.

После того как все вещества были испытаны в опытах с кровью, мы произвели определение активности холинэстеразы мозга лягушек при наркозе разными веществами по методу, описанному выше. Во всех случаях мы получили степени торможения того же порядка, что и в опытах с кровью (рис. 4).

Опыты выявили удовлетворительный параллелизм между наркотической силой и способностью тормозить холинэстеразу для веществ самой различной химической структуры и наркотической силы.

Рис. 4. Сопоставление активности холинэстеразы мозга нормальных и наркотизированных этиловым спиртом лягушек. Опыт № 138, 16 XII 1945. Тестирование ацетилхолина, оставшегося неразрушенным, на эзеринизированной прямой мышце живота лягушки. Обозначения те же, что и на рис. 1. Высота сокращения регистрируется по миллиметровой шкале. Взвесь мозга контрольных лягушек K_1 и K_2 разрушила значительно больше ацетилхолина, чем взвесь мозга наркотизированных лягушек $Алк_1$ и $Алк_2$. Процент торможения в этом опыте равен 66.

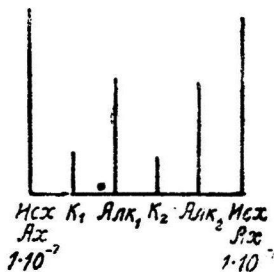


Рис. 4

Отклонения наблюдались при действии трех веществ: хлоралгидрата, хлоретона и тимола. Хлоралгидрат тормозит холинэстеразу сильнее, чем другие наркотики, взятые в изонаркотических концентрациях. Хлоралгидрат «выпадает из ряда» исследуемых наркотиков и у многих других авторов, изучавших разнообразные виды действия наркотиков. Лазарев (1944) показал это, анализируя данные Fühner и Kissling (1921), Rikl (1928), Брусировой и Лазарева, Макарова (1938) и других авторов. Следовательно и в наших опытах выпадение хлоралгидрата может зависеть от каких-то особых свойств этого вещества.

Хлоретон и тимол в наших опытах тормозили холинэстеразу слабее, чем другие наркотики. Рис. 3 показывает, что это отклонение относительно невелико.

В большинстве случаев наркоз сопровождается определенной и притом весьма значительной степенью торможения холинэстеразы. В наших опытах — в среднем около 56%. Это представляется нам весьма важным фактом. Количественная сторона имеет здесь решающее значение.

Создатели теории наркоза — Warburg, Meyerhof, Meyer — имели по этому вопросу общую точку зрения, выраженную в следующих строках: «Что капиллярноактивные вещества, как наркотики, более или менее сильно связываются со всеми веществами клетки... сомневаться не приходится, так же как и в том, что этим путем могут быть нарушены активные свойства нелипоидных веществ, например ферментов. Однако нет особых сомнений в том, что этот процесс не имеет решающего или даже существенного значения для наркоза. Торможение ферментов или катализаторов наступает только при таких концентрациях наркотиков, о которых при наркозе не может быть и речи» (Meyer и Gottlieb, 1940).

Мы видим, что это основное возражение теперь отпало (см. также: Quastel, 1937 и 1943).

Параллелизм между наркотической силой и способностью спиртов тормозить холинэстеразу описали еще Galehr и Plattner (1928). Однако

значительное торможение холинэстеразы эти авторы наблюдали только при концентрациях спиртов, на много превышающих смертельные.

В предыдущем сообщении (Михельсон, 1946) мы показали, что слабое торможение в опытах Galehr и Plattner (1928) объясняется невыгодным соотношением концентраций энзима и субстрата.

В опытах Ahlmark и Kornerup (1939) слабое (20%) торможение холинэстеразы крови морской свинки выявилось при наркозе эфиром, авертином и амиталом. Уретан иногда тормозил эстеразу, иногда активировал ее. Хлоралоза и перноктон иногда слабо активировали эстеразу. Heim и Fahr (1940) описали двухфазное действие ряда наркотиков на активность холинэстеразы крови. В наркотических концентрациях большинство наркотиков тормозило эстеразу крови, но весьма незначительно — на 6%, по подсчетам Genuit и Labenz (1941).

В собственных опытах Genuit и Labenz изучали действие наркотиков на скорость разрушения ацетилхолина изолированным сердцем кролика. Однако сами авторы рассматривают свои результаты как следствие влияния наркотиков не на холинэстеразу, а на плотность клеточных мембран, определяющую соприкосновение ацетилхолина перфузионной жидкости с эстеразой сердца.

Torda (1943) изучала влияние хлороформа и эфира на активность холинэстеразы мышц манометрическим методом. Выявленный процент торможения весьма незначителен. При концентрациях хлороформа 0.25% и эфира 3.7% торможение составляет 25%.

Ряд авторов не обнаружил никакого торможения холинэстеразы при наркозе (Schütz, 1943, и другие), равно как и при действии наркотических концентраций на энзим *in vitro* (Adriani и Rovenstine, 1941).

Во всех этих опытах соотношение концентраций энзима и субстрата было неблагоприятным для выявления тормозящего действия наркотиков, в особенности в тех случаях, где активность эстеразы определялась манометрическим методом, требующим высоких концентраций субстрата.

В наших прежних опытах (Михельсон, 1943а) при наркотических концентрациях для теплокровного животного выявилось торможение около 50%. В опытах, изложенных в этом сообщении, нам удалось выявить высокую степень торможения холинэстеразы только благодаря тому, что мы использовали зависимость степени торможения от концентрации ацетилхолина и холинэстеразы и смогли подобрать сравнительно близкие к оптимальным условия для выявления этого действия.

In vivo, в синапсах центральной нервной системы условия несомненно еще гораздо более благоприятны: концентрации ацетилхолина еще более низкие, а холинэстеразы несравненно выше.

Можно предполагать, что в самих синапсах создается еще более сильное торможение, чем то, которое мы выявили.

Сообщенная серия опытов сама по себе не доказывает еще причинной связи между наркозом и торможением холинэстеразы. Параллелизм двух явлений еще не доказывает их причинной связи.

Однако выявленные факты могут иметь большое значение, в особенности в связи с гипотезой об особом механизме центрального «синаптического» наркоза (Sherrington, 1908; Winterstein, 1926; Макаров, 1938; Лазарев, 1940 и 1944).

В настоящее время ацетилхолин может быть признан медиатором возбуждения в синапсах центральной нервной системы (Михельсон, 1945).

Моментальное (в пределах тысячных долей секунды) разрушение медиатора холинэстеразой — это необходимое условие нормальной функции синапсов. Сильное торможение активности холинэстеразы при наркозе должно существенно нарушить проведение в холинэргических синапсах центральной нервной системы.

ВЫВОДЫ

1. Этиловый спирт, антипирин, уретан, хлоралоза, пирамидон, люминал, антифебрин, фенацетин и бромурал вызывают в изонаркотических концентрациях приблизительно одинаковое и значительное (30—70%) торможение холинэстеразы крови. Хлоралгидрат вызывает еще более сильное торможение. Тормозящее действие хлоретона и тимола выявляется в такой же сильной степени в концентрациях в 4—5 раз выше наркотических.

2. В опытах по определению активности холинэстеразы мозга лягушек во время наркоза выявилась такая же степень торможения, как и в опытах с кровью.

Приношу благодарность проф. Н. В. Лазареву за ценные советы при постановке опытов и обсуждении их результатов.

ЛИТЕРАТУРА

- Брусиловская А. И. и Н. В. Лазарев (цит. по Н. В., Лазареву, 1944).
 Лазарев Н. В. Наркотики. 1940; Неэлектролиты. 1944.
 Макаров П. В., *Арх. анат., гистол., и эмбриол.*, 19; 5, 1938.
 Михельсон М. Я., *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, 77, № 3, 230, 1941; 76, № 4—5, 54, 1943b; *Фармакол. и токсикол.*, 6, № 5, 49, 1943a; *Физиол. журн. СССР*, 1946 (в печати).
 Adriani J. and E. A. Rovenstine, *Anest. and Analg.*, 20, 109, 1941 (Цит. по *Biol. Abstr.*, 76, № 5, Реферат 12381).
 Ahlmark A. and T. G. K rnerup, *Scand. Arch. f. Physiol.*, 82, 39, 1939.
 Bernheim F. and M. L. C. Bernheim, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 57, 4276, 1936.
 F hnerund Kissling, 1921 (цит. по Н. В. Лазареву, 1944).
 Galehr O. und F. Plattner, *Pflüg. Arch.* 218, 488, 1927; 220, 606, 1928.
 Genuit H. und K. Labenz, *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 798, 369, 1941.
 Heim F. und A. Fahr, *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 195, 59, 1940.
 Meyer, H. und R. Gottlieb, *Экспериментальная фармакология*, 7, русск. изд., 192, 1940.
 Quastel J. H., *Успехи современной биологии*, № 7, 102, 1937; *Trans. Faraday Soc.*, 39, 348, 1943.
 Rikl, 1928 (цит. по Н. В. Лазареву, 1944).
 Sch tz F., *J. Physiol.*, 702, 259; 269, 1943.
 Sherrington C. *The integrative action of the nervous system*. London, 1908.
 Torda, C. J. *Pharmacol. Exp. Therap.*, 77, 50, 1943.
 Winterstein, H. *Die Narcose*, 57, 1926.

ACTION OF NARCOTICS UPON THE ACTIVITY OF CHOLINE ESTERASE

IV. NARCOTIC POWER OF DIFFERENT NARCOTICS AS COMPARED WITH THEIR INHIBITING ACTION UPON THE ACTIVITY OF CHOLINE ESTERASE

M. J. Michelson

The Laboratory of Pharmacology of the Naval Medical Academy, Leningrad

Summary

Narcotic concentrations for the frog were found for 12 different drugs. This was done by perfusing the whole frog through the aorta with Ringer solution containing the narcotic and by simple immersion of intact frogs in water containing the narcotic. The two methods gave the same data for narcotic concentrations.

The influence was studied of isonarcotic concentrations of these above-mentioned drugs on the activity of the choline esterase of human blood *in vitro*, and on that of the central nervous system of frogs under narcosis.

Isonarcotic concentrations of ethyl alcohol, antipyrin, urethane, chloralose, pyramidon, phenacetin and bromural have approximately the same, and rather high degree of inhibition of the activity of blood choline esterase, amounting to 30—70 p. c. Chloral hydrate gives a still greater inhibition. The inhibitory action of chlorethone and thymol is equally strong in concentrations exceeding 4 to 5 times that of the narcotic concentrations.

In the experiments on the activity of choline esterase of the central nervous system of frogs during narcosis, the same degree of inhibition was obtained as in the experiments with human blood.

The possible significance of these data in the mechanism of central narcosis is discussed.

ИЗМЕНЕНИЯ ХРОНАКСИИ ПРИ ГИПОВИТАМИНОЗАХ У ЧЕЛОВЕКА

Г. Г. Голодец и Н. В. Пучков

Центральный институт психиатрии Министерства здравоохранения РСФСР

Поступило 2 II 1946

Влияние гипо- и авитаминозов на величину хронаксии различных возбудимых систем организма животных и человека описано лишь в немногих работах. Так, например, Chevallier и Espy (1936) нашли, что у морских свинок, крыс и голубей, лишенных витамина А, наблюдается выравнивание хронаксии мышц сгибателей и разгибателей лапок. В работе Chevallier, Chogon и Espy (1936) указывается, что хронаксия мышц морских свинок изменяется по сезонам, в зависимости от запасов в организме витамина А, укорачиваясь осенью при недостатке указанного витамина.

Влияние недостатка витамина В₁ на хронаксию было исследовано Mougiquand, Morin и Edel (1935). Эти авторы, исследуя хронаксию нервномышечного аппарата у голубей с экспериментально вызванным бери-бери, не нашли существенных изменений, которые могли бы объяснить тяжелые нарушения ходьбы и полета, наблюдающиеся на высоте развития авитаминоза. Поэтому авторы сделали попытку исследовать у авитаминозных голубей вестибулярную хронаксию. В результате этих исследований авторы убедились, что вестибулярная хронаксия, которая у нормального голубя равняется 22 сигмам, после питания его лущеным рисом укорачивается к 25-му дню до 2,5 сигм и, затем, может вновь возвратиться к норме после перевода голубя на полноценную диету. Укорочение вестибулярной хронаксии начинается значительно раньше, чем появляются клинические признаки авитаминоза.

Dorogan и Carpi (1930) предприняли изучение хронаксии у людей больных пеллагрой и нашли укорочение хронаксии мышц рук и ног, причем наблюдалось выравнивание хронаксии мышц-антагонистов.

Этим исчерпываются известные нам работы по влиянию гипо- и авитаминозов на хронаксию.

В течение осени и зимы 1942 г. под наше наблюдение поступило 25 больных, имевших признаки того или иного гиповитаминоза на фоне общего истощения и дистрофических явлений. В большей части это были больные, прошедшие в Ленинграде период блокады (частью — имевшие ранения или контузии) и эвакуированные, в связи с сильным истощением и возникшим на этой почве психопатическим состоянием, в лечебное учреждение. Клинические признаки гиповитаминоза у этих больных выражались в явлениях гемералопии, скорбутических изменениях со стороны полости рта и кровеносных сосудов кожи и в явлениях пеллагры.

По большей части у них имелись признаки недостатка не одного, а нескольких витаминов, но все же обычно на передний план выступал недостаток одного из них. Особенно часто встречалась гиповитаминоз группы В. Довольно часто также встречалась гемералопия на почве недостатка витамина А. Гиповитаминоз С был выражен, как правило, резко, в виде остаточных явлений, так как еще в Ленинграде эти больные подвергались специфическому лечению путем дачи им экстракта из хвои.

У всей этой группы больных нами были произведены, с помощью хронаксиметра Bourguignon, исследования хронаксии кожной чувствительности, субординационной хронаксии и, кроме того, оптической и вестибулярной хронаксии. Хронаксия у каждого испытуемого определялась несколько раз через промежутки времени от 1 недели до 2 месяцев, в зависимости от хода заболевания и в связи со специфическим лечением. Больные, попавшие в госпиталь, находились в течение длительного времени на усиленном и полноценном питании, а те из них, у которых имелись гиповитаминозы группы В, проходили, кроме того, специфический курс лечения витамином В₁ или, в случае пеллагры — никотиновой кислотой.

Хронаксия кожной чувствительности исследовалась нами с помощью электрода площадью 1 см² на сгибающей поверхности кожи предплечья, по первому ощущению удара током. Измеренная таким образом хронаксия, при первом измерении по прибытии больных в госпиталь, т. е. при наиболее выраженных явлениях гиповитаминоза, колебалась в пределах от 0.08 сигмы до 0.68 сигмы, в среднем же она равнялась 0.32 сигмам. Реобазы колебалась от 10 до 60 вольт. Общепринятых стандартов для величины кожной хронаксии нет. Цифры, приводящиеся в литературе, обладают большой пестротой, вследствие различия применявшихся авторами методов исследования. В частности, как указывается во многих работах, величина кожной сенсорной хронаксии изменяется даже в зависимости от величины употреблявшегося электрода. Поэтому мы не могли сопоставить наши данные с данными, имеющимися в литературе. Производившиеся нами контрольные исследования с тем же электродом на здоровых лицах показали, что у гиповитаминозных больных нет заметных отклонений от нормы.

Субординационная хронаксия исследовалась нами на общем сгибателе и разгибателе пальцев руки. Кроме того, определялась хронаксия п. mediani. Средняя полученная нами величина хронаксии для сгибателя пальцев равнялась 0.26 сигмы, для разгибателя пальцев — 0.41 сигмы и для п. mediani — 0.26 сигмы. У отдельных исследованных лиц величина хронаксии флексора колебалась от 0.06 до 0.60 сигмы, экстензора — от 0.12 до 0.72 сигмы, п. mediani — от 0.08 до 0.52 сигмы. По данным Bourguignon, средняя величина хронаксии для соответственных мышц у нормальных людей равна: для флексора 0.24 сигмы (с колебаниями 0.16—0.32 сигмы) и для экстензора — 0.58 сигмы (с колебаниями 0.44—0.72 сигмы). Другие авторы, исследовавшие хронаксию с помощью хронаксиметра Bourguignon у большого числа нормальных людей, указывают на близкие к этим величины. Сравнивая полученные нами величины с нормами Bourguignon, мы видим, что, в то время как средняя величина хронаксии флексора приблизительно соответствует указываемой Bourguignon величине, средняя величина хронаксии экстензора значительно меньше ее. Кроме того, обращает на себя внимание то, что колебания величин хронаксии у гиповитаминозных больных значительно больше, чем у нормальных лиц, причем для флексора эти колебания выходят за верхнюю и нижнюю границу нормы, а для экстензора — только за нижнюю. Для срединного нерва сохраняют свою силу

те же отношения, что и для флексора. Заметного нарушения изохронизма между срединным нервом и флексором не наблюдалось.

В соответствии с указаниями в работе Drogan и Carpi (1930), у некоторых пеллагрозных больных (у 4 из 8) мы находили укороченную хронаксию сгибателей или разгибателей пальцев. Однако, это явление наблюдалось не только у больных с явными признаками пеллагры и, кроме того, было непостоянным, перемежаясь при повторных исследованиях с нормальными величинами хронаксии. Укороченная хронаксия встречалась и у больных, которые имели признаки гиповитаминоза А, С или В, не обнаруживая никаких признаков пеллагры. Среди обследованной нами группы гиповитаминозных больных подобное непостоянное укорочение хронаксии флексоров или экстензоров наблюдалось у 11 человек в разное время. В двух случаях (в одном — у пеллагрозного больного), наоборот, наблюдалось значительное увеличение хронаксии флексора (0.56 и 0.60 сигмы). Точно так же довольно часто (у 12 больных) мы наблюдали выравнивание хронаксии флексора и экстензора, но оно также не было постоянным у одного и того же больного и встречалось не только при пеллагре. Можно думать, что наблюдающиеся часто у гиповитаминозных больных как укорочение хронаксии, так и выравнивание ее у мышц-антагонистов не являются выражением явлений специфических для пеллагры, а происходят в результате общей астении нервной системы, вследствие истощения организма.

Оптическая хронаксия определялась у 6 больных, страдавших гемералопией на почве недостатка витамина А, и для контроля у 6 больных, с другими авитаминозами (С и В₁). Трое больных, страдавших гемералопией, имели также пеллагру. Исследование оптической хронаксии производилось в полузатемненной комнате с открытыми глазами; электрод прикасался к коже около надбровной дуги. Порог раздражения определялся по появлению фосфена. Дифференцирования на прямой и непрямой фосфен нами не делалось.

По данным Bourguignon зрительная хронаксия в норме колеблется в пределах от 1 до 3 сигм, а реобазы равняется 7—14 вольтам. Из исследованных нами 6 больных с гемералопией у пяти лиц зрительная хронаксия была явно увеличена и равнялась 3.56—5.00 сигмам; реобазы также часто были увеличены и доходила до 40 вольт. В шестом случае реобазы были увеличены до 45 вольт, при хронаксии равной 2 сигмам.

У 6 больных с другими гиповитаминозами, взятых для контроля, реобазы колебались от 7 до 12 вольт, а хронаксия равнялась 1.34—2.58 сигмы.

Таким образом, гемералопия, зависящая от недостатка витамина А, вызывает увеличение зрительной хронаксии.

Хотя, по Bourguignon, появление фосфена связано не непосредственно с раздражением светоощущающих элементов глаза, а с раздражением биполярного первого нейрона и соска зрительного нерва, однако, по наблюдениям ряда авторов, адаптация к свету ясно влияет на величину зрительной хронаксии, что заставляет предполагать, что и состояние самих светоощущающих элементов глаза не безразлично для величины зрительной хронаксии. Так как при гиповитаминозной гемералопии мы имеем дело с нарушением регенерации зрительного пурпура и адаптации глаза к свету, изменение величин зрительной хронаксии при этом не должно вызывать удивления.

Еще более любопытные изменения мы наблюдали в отношении вестибулярной хронаксии при гиповитаминозах группы В. 17 больных (из общего количества 25) имели в большей или меньшей степени клинические признаки гиповитаминозов группы В, причем у 8 из них имелись явления пеллагры. При исследовании этой группы больных мы натол-

кнулись на тот интересный факт, что очень часто вестибулярная хронаксия у них была необычайно укорочена. Особенно резко это укорочение было выражено у больных, находившихся в крайне истощенном состоянии с ярко выраженными явлениями пеллагры. Вместо нормальной величины вестибулярной хронаксии, колеблющейся, по Bourguignon, в пределах 12—22 сигмы, у этих больных вестибулярная хронаксия равнялась лишь 0.2—1.1 сигмы. Очень короткой часто оказывалась хронаксия также и у больных с признаками гиповитаминоза В₁; так, например, у некоторых из них вестибулярная хронаксия была немногим более единицы. Вообще из 17 больных, у которых клинически был зарегистрирован гиповитаминоз В₁, у 12 была найдена, при первом исследовании после поступления их в госпиталь, укороченная вестибулярная хронаксия, колебавшаяся от 0.2 до 10 сигм.

Впоследствии, по мере пребывания больных в госпитале, в период получения ими полноценной пищи и прохождения специфического лечения витамином В₁ или (в случаях пеллагры) никотиновой кислотой, вестибулярная хронаксия увеличивалась и к концу лечения достигала во всех случаях нормальных величин.

Для иллюстрации мы приводим здесь выдержки из истории болезни одного больного, находившегося под клиническим наблюдением Т. И. Гольдовской и Р. Г. Голодец.

Больной Б., 22 лет. 9 V 1942 был ранен в мягкие ткани правого плеча с большой кровопотерей. При приеме в наш госпиталь (13 VII 1942) у больного отмечено резко пониженное питание, вес 37 кг. Кожа сухая, коричневатая-грязноватая, пигментация на туловище, тыле рук и стоп. На лице коричневатые пятна. Облысение. Скорбуческая сыпь на голенях. Отеков нет. Атрофия мышц. Десны в порядке. Язык утолщен, гиперемирован, с утолщенными сосочками по краям. Через несколько дней, к 1 VIII 1942 на руках появился характерный пеллагрический браслет. Понос без крови и слизи до 8—9 раз в день. Боли в животе, носящие приступообразный характер. Аппетит понижен. Анализ крови: РОЭ 12 мм в 1 час, лейкоцитов 8400, палочкоядерных 43.5, сегментарных 19.5, базофилов 0.5, моноцитов 7.5, лимфоцитов 29.

Диагноз: Пеллагра. Астеническое состояние после перенесенного симптоматического психоза в связи с пеллагрой.

Вестибулярная хронаксия 10 VIII 1942 — 1.1 сигмы; реобазы 50 вольт. К концу августа и началу сентября отмечается некоторое улучшение тургора ткани — кожа становится эластичнее на туловище и конечностях, улучшается также рост волос. Однако в весе больной прибавляется плохо и все остальные расстройства держатся на прежнем уровне. С 24 IX по 7 X 1942 больной проходит курс лечения никотиновой кислотой (по 0.1 два раза в день). Пигментация кожи уменьшается. Вес 6 X 1942 — 43 кг.

Вестибулярная хронаксия 9 X 1942 — 9 сигм, реобазы — 30 вольт. К концу октября вес еще увеличивается. 26 X он равен 46 кг. Пигментация кожи остается только на коже лба и головы. Кожа эластичная.

Вестибулярная хронаксия 27 X — 7 сигм, реобазы 60 вольт. Дальнейшее улучшение в состоянии больного.

Вестибулярная хронаксия 10 XI — 18 сигм; реобазы 60 вольт.

С 22 XI по 5 XII больному назначается 2-й курс лечения никотиновой кислотой. С начала 2-го курса лечения понос уменьшается до 4—5 раз в сутки, боли становятся значительно менее интенсивными. Аппетит удовлетворительный. Все клинические проявления пеллагры исчезают.

Вестибулярная хронаксия 27 XI — 21 сигма, реобазы 45 вольт.

В начале 1943 г. больной выписывается из госпиталя.

Подобного же рода восстановление укороченной вестибулярной хронаксии мы наблюдали у других больных при лечении их никотиновой кислотой, витамином В₁ или просто после некоторого периода питания полноценной пищей.

Рассматривая это явление, мы должны обратиться за объяснением к цитированной выше работе Mouriquand, Morin и Edel, наблюдавших укорочение вестибулярной хронаксии у голубей при экспериментально вызванном бери-бери. При анализе наших случаев мы не можем разграничить точно, связано ли наблюдавшееся укорочение вестибулярной

хронаксии только с гиповитаминозом В₁, или с недостатком противоположного фактора (фактора РР), так как при ярко выраженной пеллагре мы никогда не можем исключить возможности недостатка кроме фактора РР также и витамина В₁. Возможно также, что укорочение вестибулярной хронаксии может происходить как при недостатке витамина В₁, так и при отсутствии одного лишь фактора РР. Во всяком случае восстановление укороченной хронаксии происходило и при лечении витамином В₁, и при лечении никотиновой кислотой. Можно, впрочем, объяснить это и тем, что никотиновая кислота, улучшая общее состояние организма, уменьшая понос и повышая усвоение пищи, улучшает также и всасывание слизистой оболочкой кишечника витамина В₁, и, таким образом, вторично воздействует на вестибулярную хронаксию.

Среди наших больных в пяти случаях, несмотря на имевшийся клинический диагноз недостатка витаминов группы В, вестибулярная хронаксия оказалась в пределах нормы. Однако, здесь дело шло о больных, у которых проявления гиповитаминоза были мало выражены и частью уже исчезли к моменту исследования, так как больные в период эвакуации, еще до поступления в наш госпиталь, начали получать полноценную пищу. У других наших больных, не проявлявших клинических признаков гиповитаминоза группы В, вестибулярная хронаксия была в пределах нормы.

Подводя итоги сказанному, мы можем думать, что факт необычайного укорочения вестибулярной хронаксии при гиповитаминозах группы В может быть использован как дополнительный диагностический метод для обнаружения недостатка витаминов этой группы, так как он не был отмечен ни при каких других заболеваниях и не имеет, очевидно, места и при других гиповитаминозах.

ЛИТЕРАТУРА

- Chevallier A., J. Choron et L. Espy, C. R. Soc. Biol., 123, 909, 1936.
Chevallier A. et L. Espy, C. R. Soc. Biol., 122, 217, 1936.
Dorogan D. et M. Capri, C. r. Soc. Biol., 103, 449, 1930.
Mouriquand, Morin et Edel, C. r. Soc. Biol., 119, 617, 1935.

CHANGES OF CHRONAXIE IN HUMAN HYPOVITAMINOSES

G. G. Golodetz and N. V. Puchkov

Central Institute for Mental Diseases of the Public Health Ministry of RSFSR,
Moscow

Summary

In the years 1942—43, at the Tomsk Hospital for Nervous and Mental Diseases, 25 patients evacuated from Leningrad during the blockade with clinical symptoms of hypovitaminoses A, В₁, РР, and С were under our observation. Although most of them presented signs of several hypovitaminoses one of the hypovitaminoses was usually more prominent. In all the patients systematic tests were made of the cutaneous sensory chronaxie, the subordination chronaxie of antagonist muscles, the optic and vestibular chronaxie during their stay at the hospital. A dynamic picture of the changes was thus obtained in connection with the specific treatment of the patients.

The cutaneous sensory chronaxie was within normal limits in all forms of hypovitaminoses. The chronaxie of antagonist muscles of the hand (flexor dig. communis and extensor dig. communis) was sometimes shorter than in normal subjects; in other cases it was equal in both muscles owing to the diminution of the chronaxie of the extensor. This phenomenon, though observed in all forms of hypovitaminosis, was not constant in one and the same patient, probably because it was due to the general asthenic condition of the nervous system.

In patients suffering from hypovitaminosis A (hemeralopia), the optical chronaxie was markedly increased. The rheobase was often also increased.

The most interesting and specific changes were observed in patients with B (B₁ and PP) avitaminoses. Their vestibular chronaxie was greatly diminished (to 0.2—1.1 milliseconds). In the course of the specific treatment the vestibular chronaxie gradually increased, reaching the normal level towards the end of the treatment.

К ВОПРОСУ О ЗНАЧЕНИИ КАРДИОАОРТАЛЬНОЙ РЕФЛЕКСОГЕННОЙ ЗОНЫ ДЛЯ ДЕЙСТВИЯ НИТРИТОВ НА ДЫХАНИЕ И КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ

А. Д. Панащенко

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

Поступило 29 XII 1945

В 1866 г. Суон и Ludwig описали депрессорный или, как его теперь называют, аортальный нерв (Kahn, 1929) и установили возможность механорецепции в дуге аорты. Позднее были обнаружены в области дуги аорты хеморецепторы и афферентные пути от них к центрам продолговатого мозга (Heumans и Heumans, 1927). Данные Heumans и Heumans были подтверждены работами Seladurai и Wright (1932), Schmidt (1932), Jongbloed (1936), Gesell и Mayer (1937), Lambert и Gellhorn (1938) и др.

Несмотря на большое значение обнаруженных фактов, изучение механо- и хеморецепции в области дуги аорты отодвинулось вследствие привлечения внимания к другой рефлексогенной зоне — *sinus caroticus*. Интерес к этой зоне возник в связи с открытием Hering (1937) синусного нерва, а также с нахождением хеморецепторного образования — *glomus caroticum* (Heumans, Bouckaert и Dautrebande, 1931a, 1931b; Heumans, 1933).

В последние годы были описаны строго локализованные анатомо-гистологические образования в области дуги аорты и близлежащих сосудов (Penitschka, 1931; Palme, 1934; Muratori, 1934; Seto, 1935; Nonidez, 1935, 1936, 1937; Boyd, 1937 и др.). Было доказано, что эти образования состоят из клеток, сходных по структуре с клетками *gl. caroticum*.

Это позволило высказать предположение, что именно данные клеточные группы являются представителями химической чувствительности аортальной области. Somogyi и Schmidt (1940) смогли физиологически характеризовать главные аортальные хеморецепторы и уточнить их локализацию у собак и кошек. Они же показали, что афферентные пути для рефлексов с механо- и хеморецепторов этой зоны идут в аортальных и сердечных ветвях блуждающих нервов и что эти два вида чувствительных волокон анатомически легко отделимы, хотя тесно связаны друг с другом. В связи с этим возникает вопрос о роли этих образований в фармакологическом действии различных химических соединений.

Медникян (1943) с помощью методов, аналогичных нашим (см. ниже), обнаружил, что лобелин действует на кровяное давление главным образом через кардиоаортальную зону, благодаря вызыванию им секреции надпочечника, а на дыхание — через каротидный синус.

Задачей нашего исследования было изучение значения кардиоаортальной области для дыхательного и сосудистого действия нитритов.

Тахикардия при действии нитритов зависит, по данным Heumans, Bouckaert и Dautrebande (1931a, 1931b), от рефлексов с механорецепторов *sinus carotici*, а по данным Heumans и Heumans (1927) — также и с дуги аорты. Поводом к возникновению этих рефлексов является понижение кровяного давления, вызываемое нитритами; в дугу рефлексов вовлекается адренало-симпатическая система. Возбуждение дыхания при действии нитритов обусловлено, по данным Heumans, Bouckaert и Dautrebande, непосредственным влиянием их на *gl. caroticum* и отчасти падением кровяного давления: доказательством служит то, что при введении NaNO_2 в *a. carotis* до бифуркации наступает брадикардия и гиперпноэ, которые отсутствуют после денервации механорецепторов каротидного синуса. При ингаляции амилнитрита рефлексы на центр *p. vagi* могут быть связаны с раздражением парами его чувствительных окончаний в слизистой оболочке дыхательных путей (Sollmann, 1937). В современной литературе удержалось также старое мнение Mayer и Friedrich (1875) о том, что тахикардия при действии нитритов зависит от понижения тонуса центра *p. vagi*. Депрессия этого центра связана с понижением кровяного давления, а не с прямым действием нитритов на центр (Filehne, 1874, 1879). Mayer и Friedrich считают, что возбуждение дыхания от нитритов обусловлено изменениями в крови и в кровообращении.

Понижение кровяного давления после инъекции нитритов объясняется главным образом действием их на артерии и сосудистый центр (Filehne, 1874, 1879). Mayer и Friedrich считают, что возбуждение дыхания этот центр возбуждается вследствие анемии мозга; при этом автор ссылается на работу Pilcher и Sollmann (1915), но в ней мы находим сведения о том, что этот вывод основан на опытах с сосудистой реакцией органов брюшной полости на внутривенное введение NaNO_2 и что вазопрессорный эффект авторы получали очень редко, чаще же он отсутствовал. По данным Dautrebande (1934), денервация *sinus carotici* извращает действие нитритов на кровяное давление; в противоположность ему, Green и de Groat утверждают, что реакция последнего не изменяется после указанной денервации и перерезки депрессоров.

МЕТОДИКА

Опыты ставились на децеребрированных кошках. Применялся амилнитрит. Показателем изменения функций аортальной зоны при его действии служили кровяное давление в *a. carotis* и трахеальное дыхание (в опытах с интактной грудной клеткой) или только кровяное давление (эксперименты при вскрытии грудной клетки и при искусственном дыхании). Выяснение роли кардиоаортальной зоны в этом действии производилось путем постановки серий острых опытов, в которых делалась частичная или полная денервация указанной области.

Для сопоставления значимости главных рефлексогенных зон производили денервацию обоих каротидных синусов. После каждого такого воздействия испытывалось действие амилнитрита; оно сравнивалось с предшествующим эффектом, получаемым в обычных, нормальных условиях эксперимента. Серии опытов относятся: 1) к двухсторонней ваготомии (перерезка вагосимпатических стволов) на шее и к последующей денервации синусов; 2) к начальной денервации последних и дополнительной шейной ваготомии; 3) к экстирпации звездчатых ганглиев и следующей за ней ваготомии; 4) к смене в различном порядке — экстирпации этих ганглиев, денервации дуги аорты, каротидных синусов и ваготомии в грудной полости.

Перерезка вагосимпатического ствола производилась с обеих сторон на шее выше отхождения от *p. vag* возвратного нерва; в опытах с интактной грудной клеткой она делалась ниже *sinus carotici*, в опытах с вскрытой грудной клеткой — в верхней трети грудного *p. vagi* и непосредственно над дугой аорты. Этой перерезкой мы устранили часть афферентных путей с исследуемой зоны.

Непосредственная денервация дуги аорты, *a. pulmonalis*, *a. subclaviae* и денервация *sinus carotici* делалась путем тщательного разрушения всех прилегающих тканей.

Для того, чтобы максимально избежать потери амилнитрита при ингаляции и не нарушить тем самым точности дозировки, мы применяли специальную склянку вме-

стимостью 40 мл; она имела 3 отверстия: одно из них служило для внесения в склянку препарата, — тотчас после этого оно закрывалось наглухо пробкой и оставалось закрытым до конца опыта; другое отверстие соединялось с трахеальной канюлей; третье оставалось открытым для свободного поступления воздуха при вдохе.

Амилнитрит дозировался из расчета 0.01 мл на 1 кг веса животного. Повторные ингаляции его в указанном количестве, как правило, вызвали понижение кровяного давления, что свидетельствовало о пригодности нашей методики для целей работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Результаты опытов получились различные в зависимости от характера денервации рефлексогенных зон у децеребрированных кошек.

В норме (рис. 1, 1) ингаляция амилнитрита вызывала обратимое понижение кровяного давления (средняя продолжительность понижения — 2 минуты) и небольшое повышение амплитуды и учащение ритма дыхания, причем увеличение размахов дыхательных экскурсий наблюдалось только в период максимального понижения давления, а ускорение ритма дыхания наблюдалось все время, пока имело место понижение давления.

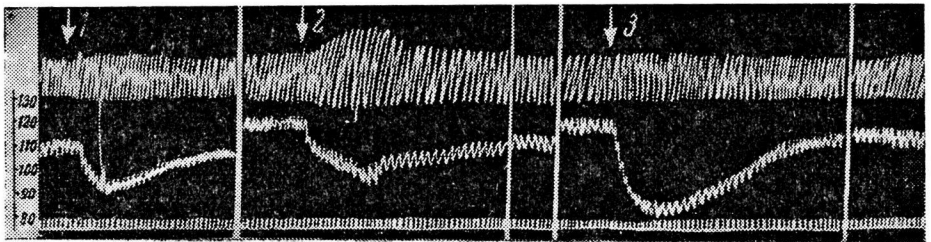


Рис. 1. Действие амилнитрита на кровяное давление (нижняя кривая) и дыхание (верхняя кривая) децеребрированной кошки:

1 — в норме; 2 — после двухсторонней ваготомии; 3 — после денервации каротидных синусов.

После перерезки обоих вагосимпатических нервов на шее (рис. 1, 2) наступало повышение кровяного давления; при ингаляции амилнитрита депрессорная реакция нарастала более постепенно в сравнении с нормой и длилась значительно дольше (более 3 минут); кровяное давление не возвращалось к исходному уровню, а оставалось ниже его на 5 мм Нг. Что касается дыхания, то после ваготомии оно углублялось и урежалось; в ответ на ингаляцию амилнитрита глубина его увеличивалась более резко, чем до ваготомии, но тоже в полном соответствии с максимумом депрессии кровяного давления; учащение ритма наступало не сразу после начала ингаляции, как в норме, а несколько позже и держалось не все время, в течение которого было зарегистрировано понижение кровяного давления от амилнитрита.

Если после ваготомии произвести денервацию обоих каротидных синусов (рис. 1, 3), то кровяное давление вновь повышается, а ингаляция амилнитрита обуславливает резкое понижение кровяного давления, в 2 раза превосходящее его депрессию в норме и после ваготомии, и такое же длительное, как в условиях последней; предшествующего уровня оно не достигает. После такой денервации ритм и глубина дыхания слегка понижаются; дача амилнитрита вызывает постепенно нарастающее уменьшение дыхательных экскурсий; ритм их также постепенно учащается и это учащение остается даже тогда, когда кровяное давление стабилизируется на определенном уровне. Если на децеребрированных кошках (рис. 2) произвести перекрестный опыт с исключением рефлексогенных зон, то результат получается иной, чем в первом случае.

Начальная денервация каротидного синуса (рис. 2, 2) вызывает повышение уровня кровяного давления, урежение и углубление дыхания; ингаляция амилнитрита приводит к более резкому и более длительному, чем в норме (рис. 2, 1), понижению кровяного давления; дыхательный эффект от амилнитрита наступает не сразу после начала его вдыхания, как в норме, а только лишь после достижения максимума депрессии кровяного давления; этот эффект выражается в кратковременном и очень ничтожном увеличении глубины и в учащении ритма дыхания.

После ваготомии (рис. 2, 3) кровяное давление оказывается пониженным, дыхание резко усиливается; действие амилнитрита выражается в понижении кровяного давления и возбуждении дыхания; но сила депрессорного эффекта на кровяном давлении почти в 2 раза слабее, чем в условиях денервации *sinus carotici*, и он очень непродолжителен; учащение и углубление дыхания соответствует только периоду максимального падения кровяного давления. Значительно бо́льшую ясность в зна-

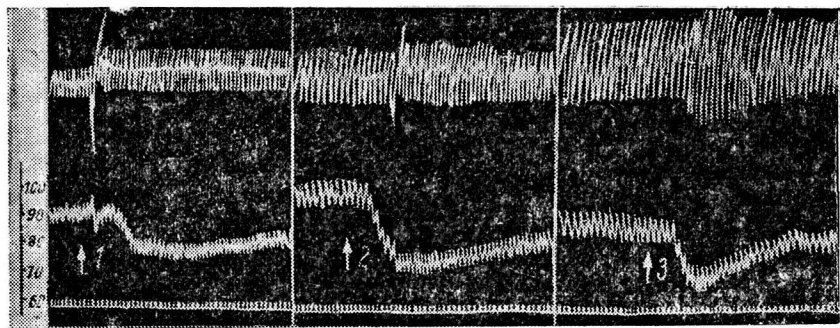


Рис. 2. Действие амилнитрита на дыхание (верхняя кривая) и кровяное давление (нижняя кривая) децереброванной кошки:

1 — в норме; 2 — после денервации каротидных синусов; 3 — после перерезки вагосимпатических стволов.

чение рефлекторной функции кардиоаортальной области для действия нитритов на кровяное давление внесли эксперименты, в которых производилась экстирпация звездчатых ганглиев, ваготомия и денервация дуги аорты и отходящих от нее кровеносных сосудов.

Оказалось (рис. 3), что само по себе удаление обоих звездчатых ганглиев (при вскрытой грудной клетке) приводит к понижению кровяного давления; на этом фоне амилнитрит дает небольшой, но длительный депрессорный эффект (рис. 3, 3).

То же мы получили при экстраплевральном удалении звездчатых ганглиев (в острых или хронических опытах), т. е. стимулирующее действие амилнитрита, но дыхание при этом не изменялось.

Последующая ваготомия (в грудной клетке) еще больше понижает реакцию кровяного давления на амилнитрит (рис. 3, 4). Предварительная ваготомия в грудной полости тоже понижает реакцию на этот яд, а после экстирпации звездчатых ганглиев она почти полностью исчезает; то же самое получается, если после удаления звездчатых ганглиев произвести денервацию дуги аорты (рис. 4). При этом следует заметить, что денервация (или новокаинизация) только восходящей части дуги аорты не дает указанного результата; необходимо денервировать всю дугу и особенно тщательно разрушить ткани: 1) между ней и *a. pulmonalis* [здесь находится *paragangl. aort. supracard.* (Penitschka, 1931)]; 2) в углу между *a. subclav. dex.* и *a. carot. com. d.* и между основанием *a. аорты* и *a. subclav. sin.* [области расщепления *glom. caro-*

tici (Muratori, 1934; Nonidez, 1935, 1936, 1937)]; 3) в районе отхождения а. а. anonyма, а. subclav. и по всей aorta ascend. (сплетения депрессорных нервов); 4) между aorta ascend. и а. pulm. вблизи а. coron. sin. [здесь расположен paragangl. supracard. (Palme, 1934)] (рис. 4, 3).

Сохранение в некоторых случаях небольшого депрессорного эффекта от амилнитрита после указанных воздействий свидетельствует о прямом действии его на стенку сосудов или на сосудистый центр.

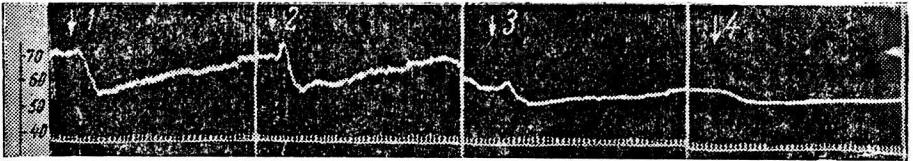


Рис. 3. Действие амилнитрита на кровяное давление децеребрированной кошки: 1 — в норме; 2 — при вскрытой грудной клетке и искусственном дыхании; 3 — после экстирпации звездчатых ганглиев; 4 — после двусторонней перерезки вагосимпатических стволов в грудной клетке.

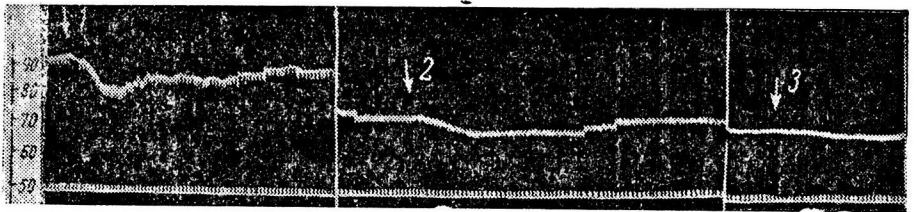


Рис. 4. Действие амилнитрита на кровяное давление децеребрированной кошки: 1 — после денервации каротидных синусов при вскрытой грудной клетке и искусственном дыхании; 2 — после экстирпации звездчатых ганглиев; 3 — после круговой расчистки дуги аорты и отходящих от нее крупных артерий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты произведенных опытов можно трактовать двояко. Одно объяснение следует сформулировать следующим образом. В депрессорном действии амилнитрита на кровяное давление значительная роль принадлежит рефлексам, возникающим в области дуги аорты и близлежащих сосудов, так как после денервации их это действие значительно ослабевает и даже полностью исчезает; эта роль выясняется лишь при тщательном разрушении рецепторов в этой области, а не путем высокой перерезки вагосимпатических стволов на шее. Однако наша методика не дает возможности решить вопрос о значении рефлексов с механо- или хеморецепторов, так как при денервации кардиоортальной области мы разрушаем оба вида чувствительности. Нам кажется очень важным установление роли звездчатых ганглиев как промежуточных звеньев в передаче импульсов (у кошек) из указанной зоны.

Второе объяснение найденным фактам может сводиться к тому, что всякого рода денервация зон или перерезка п. п. vago-sympathicorum или экстирпация звездчатых ганглиев меняет чувствительность сосудистого и дыхательного центров к амилнитриту и, притом, различно в зависимости от вида воздействия.

ВЫВОДЫ

1. После круговой денервации дуги аорты и отходящих от нее сосудов гипотензивное действие амилнитрита резко ослабевает или исчезает.
2. Промежуточным звеном в передаче импульсов из кардиоортальной области в центральную нервную систему (дыхательный и сосуди-

стый центры) при действии амилнитрита являются, повидимому, звездчатые ганглии. Экстирпация их значительно понижает реакцию кровяного давления на это вещество.

3. Денервация *sinus carotici* усиливает, а перерезка блуждающих нервов понижает гипотензивный эффект от амилнитрита.

4. Приведены возможные объяснения описанных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

- Меднякян Г., Фарм. и токс., 4, № 2, 1943.
 Николаев М., Русск. физиол. журн., 12, № 5, 1929; *Ztschr. f. d. ges. exp. Med.*, 65, 6, 1929.
 Boyd J. D., Publ., 479, Carnegie Inst. of Wash., Jan. 30, 1937.
 Comroe J. H. a. Schmidt, *Phys. Rev.*, 20, № 1, 1940.
 Cyon u. Ludwig, *Ber. Verh. Königl. Sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipz. Math. phys. Cl.*, 78, 307, 1866.
 Dautrebande L., *Calif. a. West. Med.*, 40, 145, 1934.
 Filehne, *Pflüg. Archiv*, 9, 1874; *Du Bois-Reymond's Archiv*, 31, 1879.
 Gesell R. a. C. Mayer., *Am. J. Physiol.*, 119, 55, 1937.
 Green M. F. a. A. de Groat, цит. по Dautrebande (1934).
 Hering H. E. *Die Carotis-sinus-reflexe auf Herz u. Gefässe. Dresden u. Leipzig*, 1937.
 Heymans J. F. et C. Heymans, *Arch. intern. pharmacodyn. et ther.*, 33, 273, 1927.
 Heymans C., J. Bouckaert et L. Dautrebande, *Arch. intern. pharmacodyn. et ther.*, 39, 400, 1931a; 40, 54, 1931b.
 Heymans C. *Presse med.*, № 26, 1933.
 Jongbloed M. J., *Ann. de Phys.*, 12, 457, 1936.
 Kahn R. H., *Arch. f. d. ges. exp. Med.*, 68, 201, 1929.
 Lambert F. a. E. Gellhorn., *Proc. soc. exp. biol. a med.*, 78, 427, 1938.
 Muratori G., *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.*, 9, 1041, 1934; цит. по Comroe (1639).
 Mayer S. u. J. Friedrich, *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 5, 55, 1875.
 Nonidez J. F., *Am. J. Anat.*, 57, 259, 1935; *J. Anat.*, 70, 215, 1936; *Anat. Record*, 69, 999, 1937.
 Penitschka W., *Zeitschr. f. mikr. anat. Forsch.*, 24, 24, 1931.
 Pilcher a. Sollmann, *J. pharm. exp. ther.*, 6, 323, 1915.
 Palme F., *J. pharm. exp. ther.*, 36, 391, 1934.
 Seladurai S. a. S. Wright., *Quart. J. exp. Physiol.*, 22, 233, 1932; цит. по Comroe (1939).
 Schmidt C. F., *Am. J. Physiol.*, 84, 202, 1923; 102, 34, 1932.
 Seto H. *Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat.*, 22, 213, 1935.
 Sollmann. *A manual of pharmac.*, 1937.

ON THE ROLE OF THE CARDIO-AORTAL RECEPTIVE ZONE IN THE ACTION OF NITRITES UPON RESPIRATION AND BLOOD PRESSURE

A. D. Panashchenko

Chair of Pharmacology of the Kirov Military Medical Academy, Leningrad

The rôle of the cardio-aortal vascular receptive zone was studied in decerebrated cats by means of removal of the stellate ganglia, transection of the vagosympathetic trunk, and denervation of the carotid sinuses and aortal arc.

These operations were performed both separately and in varying order. After denervation of the carotid sinuses and after vagotomy the depressor effect of nitrites is stronger and of greater duration. The stimulating effect upon respiration is in those cases less marked. Denervation of the aortal arc and removal of the stellate ganglia leads to nearly total disappearance of the depressor effect. The chief rôle in the action of nitrites upon the blood-pressure belongs to the cardio-aortal zone, and in their action upon respiration—to the zone of the carotid sinuses. It is suggested that the slight hypotensive effect remaining after destruction of both zones is due to the direct action of nitrites upon the vascular wall.

ЗОНЫ ИНТЕРВАЛОВ ПРИ ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ ИХ НА ИНСТРУМЕНТЕ СО СВОБОДНОЙ ИНТОНАЦИЕЙ

С. Г. Корсунский

Акустическая лаборатория Московской Государственной консерватории

Поступило 8 XII 1945

Исследования восприятия изолированных интервалов,¹ проведенные Гарбузовым (1945, 1946) в лабораторных условиях, позволили не только установить «зонную природу» интервального слуха, но и определить границы этих зон для каждого простого интервала как гармонического,² так и мелодического.³ Поскольку в дальнейшем будет идти речь о тонометрическом анализе мелодии,⁴ ограничимся рассмотрением зон мелодических интервалов. В большинстве случаев эти зоны, по данным Гарбузова, почти одинаковы и равны, приблизительно, 60 центам.⁵ Исключение составляют: прима⁶ (октава) — 24 цента, малая секунда — 76 центов, большая секунда — 70 центов и обращение малой секунды — большая септима — 70 центов. Как указывает Гарбузов, узкая зона примы и широкая зона малой секунды — явления друг с другом непосредственно связанные. Именно потому и можно так значительно сужать интервал малой секунды без потери его индивидуального качества, что до восприятия интервала как примы еще очень далеко. Данные, полученные Гарбузовым в лабораторных условиях с помощью

¹ Интервал — расстояние по высоте между двумя звуками.

² Гармонический интервал — интервал, звуки которого воспроизведены одновременно.

³ Мелодический интервал — интервал, звуки которого воспроизведены последовательно (разновременно).

⁴ Тонеметрический анализ мелодии — звуковысотный анализ мелодии.

⁵ Цент — сотая часть темперированного полутона. Полутон — наименьшее расстояние по высоте между двумя звуками, допускаемое 12-звуковой европейской музыкальной системой, служит единицей для измерения величины интервалов.

⁶ Интервалы:

	интервал с	расстоянием между звуками = нулю	
прима	»	»	= 1 полутону
малая секунда	»	»	= 2 полутонам
большая секунда	»	»	= 3 »
малая терция	»	»	= 4 »
большая терция	»	»	= 5 »
чистая кварта	»	»	= 6 »
третон (уменьшенная квинта, увеличенная кварта)	»	»	= 7 »
чистая квинта	»	»	= 8 »
малая секста	»	»	= 9 »
большая секста	»	»	= 10 »
малая септима	»	»	= 11 »
большая септима	»	»	= 12 »
октава	»	»	= 12 »

дифференциального гармониама¹ его конструкции, не могут еще быть признаны окончательными для определения особенностей интервального слуха. Необходимым добавлением к этим данным является исследование интервалов при игре на инструментах со свободной интонацией. Желательно при этом максимально приблизиться к естественным условиям. Так как привлечение к экспериментам выдающихся исполнителей, могущих служить своего рода «эталонном», более чем затруднительно, пришлось прибегнуть к помощи граммофонной записи. Использование последней имеет, с одной стороны, то преимущество, что в данном случае естественные условия исполнения полностью соблюдены и всякое дополнительное психологическое воздействие условий экспериментальной, лабораторной обстановки устранено. С другой же стороны, использование граммофонной записи вызвало необходимость разработки нового метода тонометрического анализа, так как основной из известных до сего времени методов — осциллографический — оказался в этом случае неподходящим. Две работы, посвященные тонометрическому анализу (с последующим исследованием полученных интервалов), были выполнены при помощи осциллографического метода. Это — работы Рабиновича (1932) и Greene (1937). Как у Greene, так и у Рабиновича участвовали исполнители-скрипачи, специально для этого приглашенные. Исполнялись наиболее показательные небольшие отрывки. Исполнение производилось без аккомпанемента. Все это указывает на некоторую искусственность созданных условий. Исполнение без сопровождения другого инструмента является обязательным при применении осциллографического метода, так как в противном случае полученная сложная кривая не дает возможности вычлнить интересующий звук и отбросить все постороннее. Трудно себе представить, чтобы эмоциональная насыщенность при игре не имела никакого значения в вопросе интонирования мелодий, а следовательно, и полученных при этом интервалов. Спокойная лабораторная обстановка, повторение одних и тех же отрывков, словом все условия эксперимента, а не артистического свободного исполнения, не могут не снизить роли эмоционального момента при исполнении. Это, в свою очередь, вряд ли может не оказывать влияния на величины интонируемых интервалов,² так как интервальный слух, как и всякая другая разновидность музыкального слуха, есть явление не только физиологического, но психо-физиологического порядка. Если представить себе развитие и усложнение условий исследования интервалов по мере приближения их к наиболее естественным, то лабораторное исследование восприятия изолированных интервалов является первым этапом, интонирование интервалов приглашенными для этой цели исполнителями — вторым этапом и третьим, заключительным — исследование интервалов, полученных при свободном исполнении без всяких стеснений и ограничений, неизбежно накладываемых условиями лабораторного эксперимента. Последние требования и приводят к необходимости использования граммофонной записи. Но в этом случае всякое, сколько-нибудь серьезное исследование интонаций всегда упирается в необходимость анализа сложных звуковых сочетаний, составленных из мелодии и сопровождения, почему осциллографический метод при всех его достоинствах является для этой цели непригодным.

Новый метод тонометрического анализа (для исследования интервального слуха), который был разработан в процессе проведения настоя-

¹ Дифференциальный гармониама — сконструированный проф. Н. А. Гарбузовым гармониама, в котором на одной из двух клавиатур целый тон (h — cis') разделен на 34 части по 6 центов в каждой.

² Интонирование мелодии (интервалов) — воспроизведение мелодии (интервалов) голосом или на музыкальном инструменте.

щей работы, метод «удлинения звука» — заключается в следующем: звуки подлежащей исследованию мелодии переписываются последовательно электромагнитным способом¹ на стальную проволоку. Проволока эта намотана на эбонитовый диск и образует как бы кольцо. Записывающее приспособление (перо) скользит по поверхности проволоки, не сдвигаясь ни вправо, ни влево. Таким образом, при воспроизведении получается повторяющийся звук, который при соблюдении некоторых условий может казаться почти непрерывным.² Общая схема устройства для определения высоты коротких звуков приведена на рис. 1.

Оба диска (граммофонный и с проволокой) для обеспечения равномерности хода приводятся во вращение синхронными моторами.³ Колебания частоты переменного тока в осветительной сети, от которой

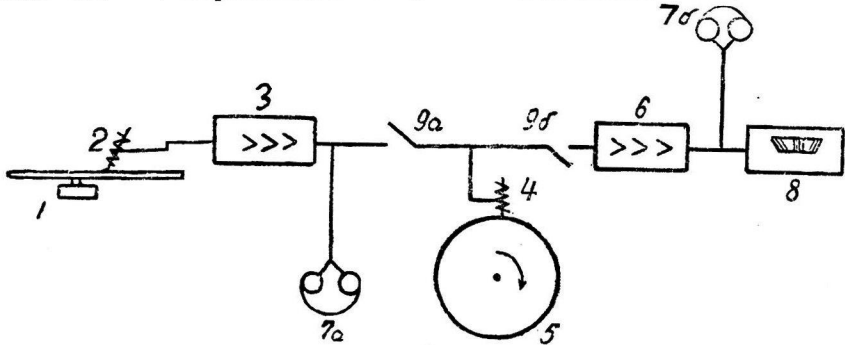


Рис. 1.

7 — граммофонный диск, 2 — граммофонный адаптер, 3 — усилитель, 4 — электромагнитный рекордер, 5 — диск с проволокой, 6 — усилитель, 7 — контрольные телефоны, 8 — хроматический стробоскоп, 9а и 9б — ключи.

зависит скорость вращения вала синхронного мотора, хотя невелики и совершаются очень медленно, но все же имеют место и при точных измерениях высоты записанных звуков с нами приходится считаться. Правда, это имеет некоторое значение только при сопоставлении и сравнении результатов нескольких опытов, проведенных в различное время. Во всяком случае частота тока осветительной сети систематически проверялась и учитывалась.

Работа установки происходит следующим образом: пластинка с подлежащей исследованию мелодией находится на диске 1. Токи от адаптера 2 усиливаются усилителем 3 и контролируются головным телефоном 7а. При появлении очередного звука, высота которого должна быть определена, нажимается ключ 9а и происходит запись этого звука с помощью рекордера 4 на проволоке вокруг диска 5. Затем рекордер 4 (теперь уже, собственно, адаптер⁵ переключается ключом 9б на вход усилителя (другого или того же самого), и в телефоне 7б слышен непрерывно повторяющийся звук одной высоты. Этот звук подается на хроматический стробоскоп.

¹ Электромагнитная запись звука — запись звука на стальной проволоке (ленте) посредством изменения ее магнитного состояния.

² Если $t = \frac{n}{60}$, где t — продолжительность записанного звука, и n — число оборотов мотора в минуту.

³ Синхронный мотор — мотор, скорость вращения вала которого зависит от частоты питающего переменного тока.

⁴ Рекордер — прибор для записи звука.

⁵ Адаптер — прибор для воспроизведения звука.

Звук записывается на диске 5 электромагнитным способом за счет изменения магнитного состояния проволоки. При воспроизведении точное магнитное поле, получившееся в процессе записи, наводит в катушке 1 электродвижущую силу индукции, частота которой равна частоте записанного звука.

Здесь нужно сказать еще несколько слов о хроматическом стробоскопе. Прибор этот, разработанный фирмой Сопп (США), предназначен для измерения высоты (а не частоты) звука и градуирован в центах. Точность его очень велика и равна 0.05% или одному центу. При всех своих достоинствах (визуальный контроль, большая точность, удобство управления) прибор непосредственно для тонометрического анализа не пригоден, так как требует довольно значительного времени для измерения высоты звуков (порядка нескольких секунд). Это и вызвало необходимость разработки дополнительного устройства, описанного выше, с электромагнитной записью звука и возможностью неограниченного повторения записи. Соединение этого «удлинителя звука» с хроматическим стробоскопом дает возможность измерять высоту и очень коротких звуков. Тонметрический анализ мелодий, а следовательно и определение величины и зоны интонируемых интервалов становятся вполне возможными. Очень существенную роль играет при этом одна особенность хроматического стробоскопа. Дело в том, что этот прибор, в сущности, — не только измеритель высоты, но и анализатор. При наличии в анализированном звуке ряда компонент, все равно гармонических или нет, стробоскоп дает возможность обнаружить их все совершенно независимо одну от другой. Это обстоятельство и позволяет производить тонометрический анализ мелодий, исполняемой с аккомпанементом, что невозможно сделать при применении осциллографического метода.

При определении величины исследуемых интервалов необходимо измерить высоту составляющих интервал звуков. Эти измерения представляют некоторые трудности, так как каждый, более или менее продолжительный звук на скрипке, берется с вибрациями. Вибрации — это периодические изменения звука по высоте, получающиеся благодаря покачиванию пальца, прижатого к струне, около некоторого среднего положения. Так как эти изменения происходят очень плавно и достаточно быстро, то слушатель воспринимает этот звуковой комплекс как звук определенной высоты, совпадающий, по всем данным, со средней частотой интонируемого звука. Исследования скрипичных вибраций Рабиновича (1932) и Hollinshed (1932) показали, что частота вибраций в секунду равна семи, а ширина равна четверти тона, т. е. 50 центам.

Известно, что интервал есть расстояние по высоте между двумя звуками. При исследовании интервалов, интонируемых на скрипке, надо считаться с тем, что в данном случае мы воспринимаем интервал как расстояние по высоте между средними значениями двух изменяющихся по высоте звуков. При определении высоты звуков с помощью осциллографического метода приходится постепенно, шаг за шагом, определять все составляющие вибрато звуковысотные отклонения и затем уже, имея все данные, вычислять среднюю высоту, считая ее за слышимую. При применении метода «удлинения звука» эта задача решается проще.

Мотор в данной установке, на вал которого насажен диск записи, делает около трех оборотов в секунду. Таким образом, при записи звука с вибрациями, на окружности диска уместятся почти два полных цикла вибраций. При измерении высоты записанного и «удлиненного» звука можно настроить стробоскоп сначала на наинизший по высоте звук, а затем — на наивысший. Таким образом, очень быстро определяется ширина вибраций. Слышимая высота звука равна среднему из этих двух показаний. В своей работе «Слышимость высоты и интен-

сивности в вибрато» Seashore (1932) говорит, что при уменьшении частоты вибрато ниже четырех в секунду слушатель начинает разлагать вибрирующий звук на составляющие во времени звуковысотные отклонения. Следовательно, в этом случае инерция слухового ощущения уже недостаточна для слияния всех этих отклонений в звук одной высоты. Аналогичным образом действует и слишком широкое вибрато. К интонированию звуков на смычковых инструментах это, правда, уже не применимо, так как обычно здесь ширина вибрации невелика. При пении же ширина так называемого певческого вибрато значительно шире и доходит в некоторых случаях до 200 центов, т. е. до целого тона. В этом случае, когда зона раздражения органа слуха становится чрезмерно широкой, единый, слитный звук начинает в нашем сознании расщепляться на два составляющих, из которых один кажется несколько выше, а другой — ниже среднего звука (Metfessel, 1932). Таким образом, при воспроизведении мелодии на скрипке или голосом, мы, воспринимая звук, определяем зону. Эта зона, зона единичного звука (в отличие от интервальной зоны), при воспроизведении мелодии на скрипке, как уже было указано, доходит до четверти тона.

Для исследования интервалов, интонируемых скрипачами, были использованы граммафонные пластинки с записью арии Баха в исполнении скрипачей Цейтлина, Эльмана и Цимбалиста. При рассмотрении полученных результатов были приняты во внимание следующие соображения.

Как и можно было ожидать на основании экспериментальных данных Гарбузова, не только у различных исполнителей, но у одного и того же исполнителя один и тот же интервал в различных местах интонируется по-разному (в пределах интервальной зоны, разумеется). В данном случае, в отличие от случая исследования изолированных интервалов, дополнительными причинами этого являются: гармонический и динамический факторы, строение мелодии и т. д. Все это, вместе с общими особенностями интервального слуха, действительными для всех случаев, приводит к тому, что один и тот же интервал, например малая секунда, иной раз равен 40 центам (вместо ста в системе 12-звуковой равномерной темперации¹), а другой раз — 125. Зона интервала малой секунды, таким образом, равна 85 центам. Другими словами, зона интервала почти равна по величине самому интервалу. При этом нужно отметить, что, хотя крайние случаи встречаются очень редко, все же необходимо не только упомянуть о них, но и поставить их наравне с другими при оценке величины зоны. Полученные результаты нельзя обрабатывать обычным статистическим методом, так как здесь нет ни случайностей, ни ошибок, и каждое, даже единичное показание является законным. Запись на граммафонной пластинке выдающегося исполнителя является бесспорным «эталонном», в отличие от экспериментов в лаборатории, где приглашенные исполнители играют обычно чуть ли не с листа предназначенные для анализа отрывки мелодии.

Результаты настоящего исследования изображены в виде графиков (рис. 2), где по оси абсцисс отложены отклонения от темперированного строя в центах, а по оси ординат — проценты встречающихся случаев. Надо прибавить, что различие между интервалами у отдельных исполнителей несколько не больше различия между одними и теми же интервалами у одного исполнителя в различных местах.

Из графиков видно, что зона малой секунды, как уже упоминалось, равна 85 центам, зона большой секунды — 55 центам, зона малой терции — 55 центам и зона большой терции — 60 центам. Зоны большой

¹ Двенадцатизвуковая равномерная темперация — строй, в котором октава разделена на двенадцать равных частей (например фортепиано).

секунды, большой и малой терции почти точно совпадают с данными, полученными Гарбузовым. Исключение составляет интервал малой секунды, зона которого в данном случае получилась несколько больше.

На рис. 3 изображены для сравнения полученные интервальные зоны рядом с зонами изолированных интервалов.

Зона малой секунды в обоих случаях является наибольшей. При интонировании интервалов на скрипке можно, оказывается, уменьшать малую секунду до 40 центов без потери ею индивидуального качества. Расширение невелико и в обоих случаях совпадает. Надо сказать, что зоны интервалов в мелодии обнаруживают определенную закономер-

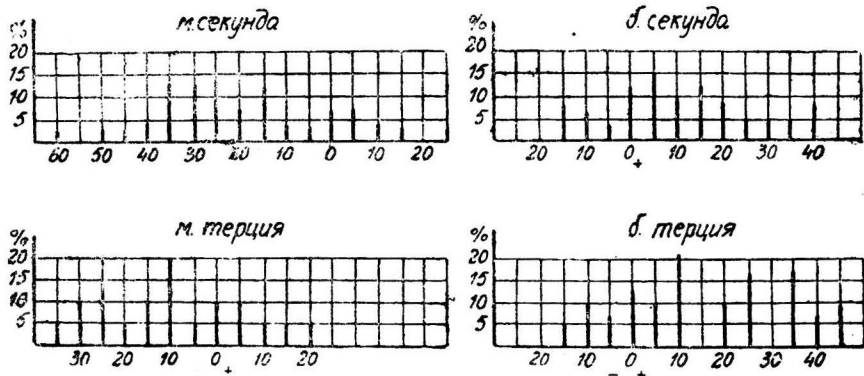


Рис. 2.

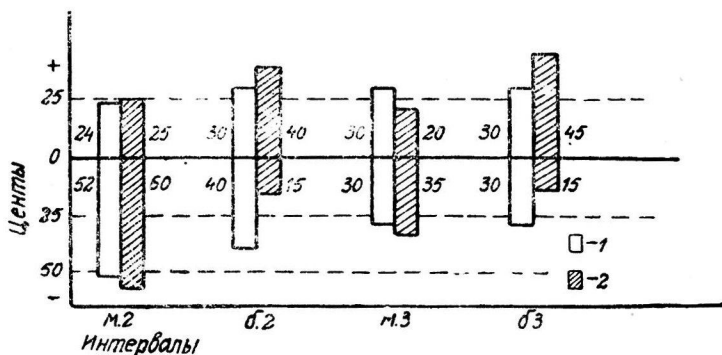


Рис. 3.

ность. Зоны малых интервалов имеют тенденцию к сужению, а зоны больших — к расширению. Это же обстоятельство отмечено и Грепе в его исследовании, так что, повидимому, это явление не случайное. При воспроизведении изолированных интервалов на гармонiuме перед испытуемыми, этого не наблюдается. Здесь происходит как бы некоторая нейтрализация, смягчение индивидуальных особенностей отдельных интервалов. При воспроизведении же мелодии на инструменте со свободной интонацией эти особенности проявляются совершенно отчетливо. Общая величина зоны большой секунды, большой и малой терции, остается при этом одной и той же в обоих случаях.

Если определять зону интервала независимо от того, каким образом берется данный интервал, изолированно или нет, то такая «обобщенная зона» будет еще больше. Это не относится к интервалу малой секунды, так как зона этого интервала в мелодии полностью перекрывает зону изолированного интервала. Если, например, возьмем зону большой секунды, то видно, что испытуемые допускали сужение этого интервала на 40 центов. При воспроизведении мелодии на скрипке допускается

расширение на 40 центов. Следовательно, если отвлечься от условий воспроизведения данного интервала и взять оба крайние случая, то окажется, что наш слух допускает и сужение и расширение интервала большой секунды на 40 центов, т. е. такая обобщенная зона данного интервала уже равняется 80 центам. Подобным же образом можно сказать, что обобщенная зона малой терции равна 65 центам и большой терции — 75 центам (рис. 4).

Из этого графика видно, что обобщение приводит к почти полному уничтожению несимметричности интервальных зон относительно нулевой линии. Наш слух допускает почти симметричное расширение и сужение интервалов. Это не относится только к малой секунде. Она попрежнему резко несимметрична. Не отмечается потеря этим интервалом своей индивидуальности при сужении его на 60 центов, но расширять его можно только на 25 центов. Если принять во внимание обобщенные зоны, то

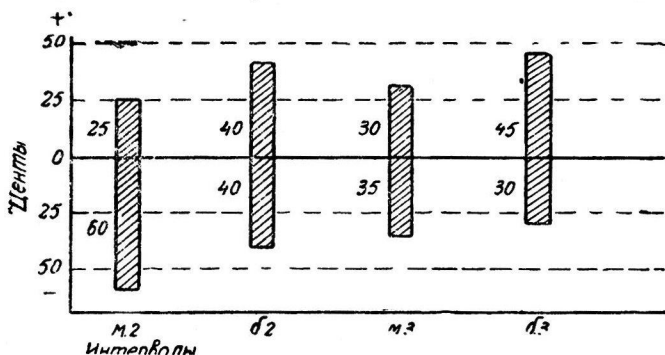


Рис. 4.

окажется, что на долю зон промежуточных интервалов¹ останется еще меньше места, чем было указано Гарбузовым. Кроме большой и малой секунд, большой и малой терции, в исследованной мелодии есть довольно значительное количество интервалов уменьшенной квинты и увеличенной кварты.

В табл. 1 Гарбузов (1945) приводит данные исследования изолированных интервалов. На 7-м месте в этой таблице значится интервал тритона. Зона этого интервала равна 64 центам. Произвести сравнение между этой величиной и результатами исследования этого интервала в мелодии довольно трудно, так как при восприятии тритона, взятого отдельно, все особенности увеличенной кварты и уменьшенной квинты, как отдельных интервалов, стираются. При интонировании этих интервалов на скрипке эти особенности проявляются в полной мере. Здесь явно скрипач слышит увеличенную кварту и уменьшенную квинту по-разному, хотя оба эти интервала в темперированной системе энгармонически равны друг другу. Зоны этих интервалов следующие: зона уменьшенной квинты равна 60 центам, зона увеличенной кварты — 50. Нет ни одного случая, когда интервал увеличенной кварты был бы равен темперированному тритону, не говоря уже о более узких величинах (рис. 5).

Резкая разница в положении этих зон объясняется тем, что для скрипача — это два различных интервала. Абсолютная же величина зоны во всех трех случаях почти одна и та же.

В данном случае выводить какую бы то ни было обобщенную зону было бы ошибкой, так как для испытуемых, оценивающих эти интер-

¹ Промежуточные интервалы — интервалы, занимающие место между двумя соседними интервалами современной музыкальной системы.

валы в изолированном виде, это один интервал, а для скрипача — два. Смешивать их воедино было бы неправильно. Взаимное положение этих зон, изображенное на графике, заставляет думать, что испытуемые (по крайней мере, большинство) скорее представляли себе здесь уменьшенную квинту, чем увеличенную кварту.

Остальные интервалы представлены в данной мелодии недостаточно для каких бы то ни было количественных выводов.

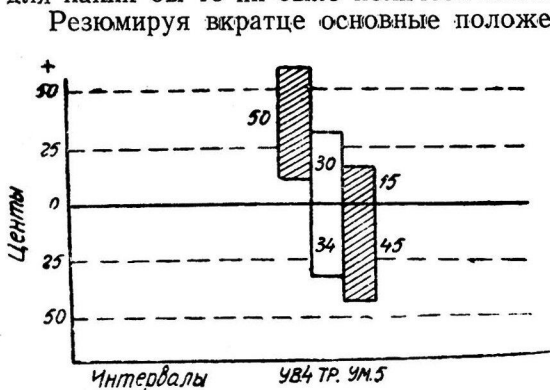


Рис. 5.

Резюмируя вкратце основные положения данной работы, можно сказать, что метод «удлинения звука» для тонометрического анализа использует в качестве материала не отдельные отрывки, сыгранные приглашенными для этого исполнителями, а граммпзапись. Это дает возможность исследовать, как воспроизводятся интервалы исполнителями наивысших категорий без каких бы то ни было ограничений и упрощений, диктуемых лабораторными условиями.

Метод этот довольно прост

и не требует утомительного подсчета периодов, как это имеет место при использовании осциллографического метода. Вместе с тем точность его достаточно высока (± 6 центов).

Результаты настоящего исследования интервалов в мелодии подтвердили и расширили материал, полученный Гарбузовым в процессе исследования интервалов, взятых в изолированном виде.

ЛИТЕРАТУРА

- Гарбузов Н. А., Физиол. журн. СССР, 37, № 3—4, 177, 1945; Физиол. журн. 32, № 3, 329, 1946.
 Рабинович А. В. Осциллографический метод анализа мелодии. М., 1932.
 Greene P., J. Acous. Soc. Ams. 9, 1937.
 Hollinshed M., Univ. of Iowa Studies in Psych. of Music., 7, 281, 1932.
 Metfessel M., Univ. of Iowa Studies in Psych. of Music., 7, 14, 1932.
 Seashore H., Univ. of Iowa Studies in Psych. of Music., 7, 213, 1932.

ZONES OF INTERVALS REPRODUCED BY PERFORMERS ON INSTRUMENTS WITH FREE INTONATION

S. G. Korsunsky

The Acoustic Laboratory of the Moscow State Conservatory

Summary

The zones of intervals have been investigated on gramophone records of famous violinists.

A method is described for the analysis of melody and vibrato, consisting in the lengthening of the duration of sound.

The difference is pointed out between the zones of isolated intervals and those of the intervals of a melody. A conception is given of the generalized interval zones.

ОСОБЫЙ СПОСОБ НАЛОЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНОЙ ФИСТУЛЫ У ЛОШАДИ

ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ

Г. П. Зеленый и В. Н. Чередков

Кафедра физиологии и кафедра хирургии Ленинградского ветеринарного института

Поступило 26 X 1945

В 1932 г. Давыдов и Муликов сообщили о том, что им удалось наложить жеребенку желудочную фистулу. Однако осталось неизвестным, была ли эта попытка удачной, т. е. прожил ли жеребенок время, достаточное для хотя бы краткого физиологического исследования.

В то же время Егоров и Чередков наложили взрослой лошади хроническую фистулу и провели с ее помощью детальное исследование желудочной секреции. Оперированная лошадь прожила 4½ года, в течение которых исследование продолжалось.

Однако фистула, наложенная указанными авторами, была еще несовершенна, так как при ней получались натяжения и деформации желудка (вследствие удаленности желудка от брюшной стенки у лошади), что могло отражаться на секреторной и моторной деятельности последнего.

Другими авторами были предложены другие способы операции, более или менее сложные. При них натяжение желудка было значительно меньше, но все же существовало. Фистулы, наложенные этими способами, имеют другой недостаток — они расположены не на нижней стенке желудка, так что желудочный сок не может вытекать самостоятельно.

Приступая к исследованию желудочной секреции лошади, мы попытались наложить такую желудочную фистулу, которая была бы свободна от недостатков, наблюдавшихся в фистулах, наложенных вышеупомянутыми авторами.

Прежде всего фистула не должна вызывать натяжения желудка. Произведенные до сих пор исследования обнаружили у лошади непрерывную секрецию желудочного сока даже при пустом желудке. Однако пока еще нельзя высказаться категорически, является ли эта непрерывность нормальным явлением или результатом натяжения. Поэтому особенно важно получить такую фистулу, при которой не было бы никакого натяжения.

Затем фистула должна быть расположена на нижней стенке желудка, чтобы выделяющийся желудочный сок мог сразу вытекать. Только такая фистула позволит исследовать динамику желудочной секреции. Выкачивание сока из фистулы зондом не может заменить непосредственного наблюдения за свободным вытеканием сока.

Предлагаемый нами способ наложения желудочной фистулы, свободный от некоторых указанных выше недостатков, состоит в следующем.

Наркотизированная хлорал-магнезиальной смесью лошадь укладывалась на правый бок, и операционное поле обрабатывалось обычным путем. Разрез производился вдоль левого подреберья у 17-го ребра, длиной 15—20 см. Затем в разрез вводилась рука и вытаскивалась петля тонких кишек с более длинной брыжейкой. Из этой петли изолировался отрезок кишки соответствующей длины (15—20 см), который оставлялся в связи со своей брыжейкой, кровеносными сосудами и нервами. Кишечная петля после воссоединения свободных концов вводилась обратно в брюшную полость, а изолированный кишечный отрезок заворачивался в марлю, смоченную физиологическим раствором, и укладывался на брюшную стенку, покрытую простыней. Затем оператор вводил в брюшную полость руку, отыскивал желудок, вытаскивал его, насколько это было возможно, и передавал помощнику, который фиксировал его руками.

Затем на дне желудка делался разрез нужной длины и края каудального кишечного отрезка сшивались с краями желудочного разреза. После этого желудок опускался обратно в брюшную полость, а оральная часть отрезка выводилась в специально сделанный разрез по средней линии живота и там пришивался. Таким образом, при помощи отрезка кишки устанавливалось сообщение полости желудка с внешней средой. Содержимое желудка при этом не может из желудка вытекать наружу, так как перистальтика кишечного отрезка при этом направляется в сторону желудка. Для того чтобы получить желудочное содержимое, нужно вставлять в кишечный отрезок резиновую трубку.

Одна из лошадей с такой фистулой погибла через две недели после операции от погрешности в диете, другая же прожила 3½ месяца.

Детального исследования желудочной секреции по независимым от авторов причинам провести не удалось.

ЛИТЕРАТУРА

Давыдов Ю. и А. Муликов. Коневодство и коннозаводство, № 1—2, 1932.
Егоров С. и В. Чередков. Физиол. журн. СССР, 16, № 3, 1932.

PECULIAR METHOD OF PRODUCING A GASTRIC FISTULA IN A HORSE

G. P. Zeliony and V. N. Cheredkov

Chairs of Physiology and Surgery of the Leningrad Veterinary Institute

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ ЗА 1946 г.

- Адо А. Д., А. Г. Гинединский и Н. М. Шамарина. Аллергическая реакция скелетной мышцы. Стр. 78.
- Анохина А. П. Влияние центральных факторов на изменчивость периферических возбуждений. Стр. 120.
- Арапова А. А. и Ю. А. Клаас. О последовательных ощущениях (образах) в слуховом приборе. Сообщение I. Стр. 405.
- Арбузов С. Я. Антагонизм и синергизм между наркотиками и симпатомиметическими аминами в действии на центральную нервную систему позвоночных животных. Сообщение I. Пробуждающее действие симпатомиметических аминов по отношению к хлоралгидрату и медулле. Стр. 695.
- Аршавская Э. И. Рефлексы сердечно-сосудистой и дыхательной систем при раздражении афферентных нервов различных рецептивных полей в онтогенезе. Стр. 229.
- Аршавская Э. И. Рефлексы дыхательной и сердечно-сосудистой систем при раздражении слизистой оболочки трахеи и бронхов в различные возрастные периоды. Стр. 377.
- Аршавский И. А. О физиологическом значении и механизме регуляции внутриутробных дыхательных движений. Стр. 495.
- Асратян Э. А. К теории и практике охранительной и целебной роли торможения. Стр. 34.
- Бабский Е. Б. и Д. К. Скулов. Влияние адреналина на световую чувствительность и темновую адаптацию глаза. Стр. 169.
- Бабский Е. Б. и Ф. Д. Шейхон. К вопросу о механизме эффектов, возникающих при анодной поляризации синуса сердца. Стр. 259.
- Баландина О. А. Интерорецепция грудной железы женщины. Стр. 503.
- Барышников И. А. Влияние экстирпации мозжечка на газообмен. Стр. 213.
- Бекаури Н. В., А. В. Тонких и И. Ф. Шенгер. Нейроэндокринные факторы в происхождении пневмоний. Сообщение III. О гуморальном факторе в развитии пневмонии при раздражении верхних шейных симпатических узлов. Стр. 64.
- Беритов И. и Л. Цкипуридзе. О биоэлектрических явлениях нервных стволов. Стр. 423.
- Бронштейн А. И. Временные дифференциальные пороги возбуждения кожного анализатора. Стр. 311.
- Быков К. М. Новые пути в изучении деятельности внутренних органов. Стр. 14.
- Волкова И. Н. и А. В. Кибяков. О взаимоотношении между надпочечниками и симпатической нервной системой. Стр. 131.
- Волохов А. А. и Е. П. Стакалич.
Данные о рефлекторной деятельности животных в период эмбрионального развития. Стр. 90.
- Винокуров В. А. К вопросу об иррадиации возбуждений из дыхательного центра по центральной нервной системе. Сообщение II. К вопросу о возникновении дыхательных сокращений мышц конечности. Стр. 35 1
- Гарбузов Н. А. Зонная природа слуховых восприятий. Сообщение II. Зонная природа абсолютного слуха. Стр. 329
- Гершуни Г. В. К вопросу о взаимоотношении между ощущением и условным рефлексом. Стр. 43.
- Гершуни Г. В., А. А. Князева и И. И. Короткин. Об изменениях качества слухового ощущения при длительном действии звука. Стр. 293.
- Гершуни Г. В., А. А. Князева и Л. Н. Федоров. Об изменениях слуховой чувствительности при действии звука во время гипнотического сна. Стр. 557.
- Гетман Ф. Ф. Модификация балансового усилителя к струнному гальванометру. Стр. 659.
- Гинединский А. Г., см. Адо А. Д., А. Г. Гинединский и Н. М. Шамарина.
- Голодец Г. Г. и Н. В. Пучков. Изменения хронаксии при гиповитаминозах у человека. Стр. 757.
- Голодов И. И. Регуляция просвета зрачка при дыхании газовой смесью, богатой углекислотой. Стр. 479.
- Дерябин В. С. Влияние повреждения thalami optici и гипоталамической области на высшую нервную деятельность. Стр. 533.
- Джаракьян Т. К. Влияние тройничного нерва на проницаемость гематофтальмического барьера. Стр. 465.
- Дионесов С. М. О стимулирующем

- влиянии либиховского мясного экстракта на гликогенолитические процессы при гипогликемии. Стр. 137.
- Дяблова П. Е. Влияние вератрина на калийную контрактуру поперечно-полосатой мышцы. Стр. 647.
- Загорулько Л. Т., Ю. А. Клаас и Л. Н. Федоров. О течении слуховых последовательных ощущений после пробуждения от гипнотического сна. Стр. 567.
- Зеленый Г. П. и В. Н. Чередков. Особый способ наложения желудочной fistулы у лошади. Стр. 377.
- Зимкин Н. В. О функциональной структуре рефлекса. Сообщение I. Изменение функциональной структуры рефлекса после экстирпации надсегментарных аппаратов головного мозга. Стр. 175.
- Зимкин Н. В. О функциональной структуре рефлекса. Сообщение II. Значение симпатической нервной системы для формирования и стабилизации функциональной структуры рефлекса. Стр. 337.
- Зимкин Н. В. О функциональной структуре рефлекса. Сообщение III. Изменение функциональной структуры рефлекса при действии ядов вегетативной нервной системы. Стр. 599.
- Зимкин Н. В. О функциональной структуре рефлекса. Сообщение IV. Значение состава афферентного потока импульсов, поступающего в центральную нервную систему, для функциональной структуры рефлекса. Стр. 711.
- Зимкин Н. В. и А. В. Лебединский. О влиянии новокaina на эффект раздражения тройничного нерва в отношении зрачка кролика. Стр. 163.
- Зимкина А. М. Мозжечок и сон. Стр. 207.
- Карасик В. М. Рецензия: Лазарев Н. В. Неэлектролиты. Опыт биолого-физико-химической их систематики. Изд. Военно-морск. мед. Акад., Л., 1944. Стр. 665.
- Кассиль Г. Н. и Т. Г. Плотичина. Действие метаболитов и синтетических гормонов щитовидной железы на вегетативные центры. Стр. 681.
- Кекчеев К. X. Условные сенсорные связи. Стр. 159.
- Кибяков А. В., см. Волкова И. Н. и А. В. Кибяков. Стр. 131.
- Клаас Ю. А., см. Арапова А. А. и Ю. А. Клаас. Стр. 405.
- Князева А. А. Об изменениях слуховой чувствительности под влиянием воздействия сильных звуков. Стр. 203.
- Князева А. А., см. Гершуни Г. В., А. А. Князева и И. И. Короткин. Стр. 293.
- Князева А. А., см. Гершуни Г. В., А. А. Князева и Л. Н. Федоров. Стр. 557.
- Кобакова Е. М. Изменение pH сетчатки глаза лягушки. Стр. 385.
- Кольцова М. М. Роль гипофиза в регуляции световой чувствительности глаза у амфибий. Стр. 621.
- Короткин И. И., см. Гершуни Г. В., А. А. Князева и И. И. Короткин. Стр. 293.
- Корсунский С. Г. Зоны интервалов при воспроизведении их на инструменте со свободной интонацией. Стр. 761.
- Косяков К. С. Содержание серы в волосах. Стр. 651.
- Котляров И. И. Влияние щитовидной железы на активность гликогеназы печени. Стр. 395.
- Крепс Е. М. О физиологической регуляции активности угольной ангидразы в крови и тканях. Стр. 589.
- Лебединский А. В. и А. В. Лифшиц. К вопросу о механизме влияния тройничного нерва на зрачок глаза кролика. Стр. 459.
- Лебединский А. В., см. Зимкин Н. В. и А. В. Лебединский. Стр. 163.
- Левин С. Л. Эволюционная теория регуляции деятельности слюнных желез и ее клиническое значение при церебральных поражениях. Стр. 201.
- Лифшиц А. В., см. Лебединский А. В., и А. В. Лифшиц. Стр. 459.
- Логунова К. С. О соотношении между высоковольтной фазой и следовыми изменениями потенциалов электрограммы сердца у некоторых позвоночных животных. Стр. 265.
- Людковская Р. Г. и М. Г. Удельнов. Следовые перизлектротонические изменения в нерве. Стр. 437.
- Михельсон М. Я. Влияние наркотиков на активность холинэстеразы. Сообщение III. Значение концентраций субстрата и энзима для проявления тормозящего действия наркотиков на холинэстеразу. Стр. 635.
- Михельсон М. Я. Влияние наркотиков на активность холинэстеразы. Сообщение IV. Сопоставление наркотической силы различных наркотиков с их способностью тормозить активность холинэстеразы. Стр. 745.
- Орбели Л. А. Физиология и психология. Стр. 5.
- Панащенко А. Д. К вопросу о значении кардиоартериальной рефлексогенной зоны для действия нитритов на дыхание и кровяное давление. Стр. 763.
- Панащенко А. Д. Состояние механической чувствительности каротидных синусов при барбитуровом наркозе. Стр. 287.
- Петрова М. К. Сонное наркотическое и сонное гипнотическое торможения и их терапевтическое значение у экспериментальных невротиков собак. Стр. 28.
- Piesch J. Некоторые ошибочные представления о кровообращении. Стр. 447.

- Плотицына Т. Г., см. Кассиль Г. Н. и Т. Г. Плотицына. Стр. 681.
- Попова Т. В. О центральном механизме физической терморегуляции. Сообщение I. О механизме термического роупное. Стр. 239.
- Попова Т. В. О центральном механизме физической терморегуляции. Сообщение II. Условнорефлекторный механизм термического роупное. Стр. 249.
- Попова Т. В. О центральном механизме физической терморегуляции. Сообщение III. Физическая терморегуляция при нагревании и охлаждении желудка. Стр. 627.
- Промптов А. Н. Об условнорефлекторных компонентах в инстинктивной деятельности птиц. Стр. 49.
- Пучков Н. В., см. Голодец Г. Г. и Н. В. Пучков. Стр. 757.
- Розенталь И. С. Случай антагонизма между двигательным и секреторным условными пищевыми рефлексам. Стр. 549.
- Рубинштейн С. Л. Физиология и психология в научной деятельности И. М. Сеченова. Стр. 149.
- Русанов А. М. Сопоставление холино-негативных эффектов, вызываемых оптически изомерами камфоры. Стр. 283.
- Русишвили Г. Г. и Ц. Л. Янковская. К вопросу о влиянии повреждения гипоталамической области на углеводный обмен. Стр. 223.
- Сандомирский М. И. Влияние эфедрина на моторную хронаксию. Стр. 511.
- Скулов Д. К., см. Бабский Е. Б. и Д. К. Скулов. Стр. 169.
- Стакалич Е. П., см. Волохов А. А. и Е. П. Стакалич. Стр. 90.
- Тонких А. В. Нейроэндокринные факторы в происхождении пневмоний. Сообщение IV. К механизму «вагусной» пневмонии. Стр. 667.
- Тонких А. В., см. Бекаури Н. В., А. В. Тонких и И. Ф. Шенгер. Стр. 64.
- Троицкая Н. А. Действие акрихина на сердца животных раннего возраста. Стр. 273.
- Троицкая Н. А. Особенности действия акрихина на сердце со стороны сердечных полостей. Стр. 515.
- Удельнов М. Г., см. Людковская Р. Г. и М. Г. Удельнов. Стр. 437.
- Харитонов С. А. К физиологической характеристике волосковых рефлексов и волосковой чувствительности. Стр. 67.
- Ченькаева Е. Ю. и Е. В. Чирковская. Влияние симпатомиметических веществ на активность угольной ангидразы в крови животных. Стр. 729.
- Чирковская Е. В., см. Ченькаева Е. Ю. и Е. В. Чирковская. Стр. 729.
- Чередков В. Н., см. Зеленый Г. П. и В. Н. Чередков. Стр. 377.
- Шамарина Н. М., см. Адо А. Д., А. Г. Гинецинский и Н. М. Шамарина. Стр. 78.
- Шейхон Ф. Д., см. Бабский Е. Б. и Ф. Д. Шейхон. Стр. 259.
- Шлыгин Г. К. Выделение энтерокиназы с калом у собак. Стр. 525.
- Штерн Л. С. Непосредственное воздействие на нервные центры химическими веществами в физиологии и патологии. Стр. 577.
- Шенгер И. Ф. Нейроэндокринные факторы в происхождении пневмоний. Сообщение V. Патолого-анатомические изменения в легких при «вагусной пневмонии». Стр. 675.
- Шенгер И. Ф., см. Бекаури Н. В., А. В. Тонких и Шенгер И. Ф. Стр. 78.
- Янковская Ц. Л. Влияние односторонней экстирпации брюшной симпатической цепочки и удаления мозжечка на сахар крови. Стр. 365.
- Янковская Ц. Л., см. Русишвили Г. Г. и Ц. Л. Янковская. Стр. 365.

СОДЕРЖАНИЕ

т. XXXII

„Физиологического журнала СССР им. И. М. Сеченова“ за 1946 г.

№ 1

	стр.
Л. А. Орбели. Физиология и психология	5
К. М. Быков. Новые пути в изучении деятельности внутренних органов	14
М. К. Петрова. Сонное наркотическое и сонное гипнотическое торможения и их терапевтическое значение у экспериментальных невротиков собак	28
Э. А. Асратян. К теории и практике охранительной и целебной роли торможения	34
Г. В. Гершуни. К вопросу о взаимоотношениях между ощущением и условным рефлексом	43
А. Н. Промптов. Об условно-рефлекторных компонентах в инстинктивной деятельности птиц	49
Н. В. Бекаури, А. В. Тонких и И. Ф. Шенгер. Нейроэндокринные факторы в происхождении пневмоний. Сообщение III. О гуморальном факторе в развитии пневмонии при раздражении верхних шейных симпатических узлов	64
С. А. Харитонов. К физиологической характеристике волосковых рефлексов и волосковой чувствительности	67
А. Д. Адо, А. Г. Гинецинский и Н. М. Шамарина. Аллергическая реакция скелетной мышцы	78
А. А. Волохов и Е. П. Стакалич Данные о рефлекторной деятельности животных в период эмбрионального развития	90
А. П. Анохина. Влияние центральных факторов на изменчивость периферических возбуждений	120
И. Н. Волкова и А. В. Кибяков. О взаимоотношении между надпочечниками и симпатической нервной системой	131
С. М. Дионесов. О стимулирующем влиянии либиховского мясного экстракта на гликогенолитические процессы при гипогликемии	137

стр.

С. Л. Рубинштейн. Физиология и психология в научной деятельности И. М. Сеченова	149
---	-----

№ 2

К. Х. Кекчеев. Условные сенсорные связи	159
Н. В. Зимкин и А. В. Лебединский. О влиянии новокаина на эффект раздражения тройничного нерва в отношении зрачка кролика	163
Е. Б. Бабский и Д. К. Скулов. Влияние адреналина на световую чувствительность и темновую адаптацию глаза	169
Н. В. Зимкин. О функциональной структуре рефлекса. Сообщение I. Изменение функциональной структуры рефлекса после экстирпации надсегментарных аппаратов головного мозга	175
С. Л. Левин. Эволюционная теория регуляции деятельности слюнных желез и ее клиническое значение при церебральных поражениях	201
А. М. Зимкина. Мозжечок и сон	207
И. А. Барышников. Влияние экстирпации мозжечка на газообмен	213
Г. Г. Русишвили и Ц. Л. Янковская. К вопросу о влиянии повреждения гипоталамической области на углеводный обмен	223
Э. И. Аршавская. Рефлексы сердечно-сосудистой и дыхательной систем при раздражении афферентных нервов различных рецептивных полей в онтогенезе	229
Т. В. Попова. О центральном механизме физической терморегуляции. Сообщение I. О механизме термического роупное	239
Т. В. Попова. О центральном механизме физической терморегуляции. Сообщение II. Условно-рефлекторный механизм термического роупное	249
Е. Б. Бабский и Ф. Д. Шейхон. К вопросу о механизме	

	стр.	№ 4	стр.
эффектов, возникающих при анодной поляризации синуса сердца.			
К. С. Логунова. О соотношении между высоковольтной фазой и следовыми изменениями потенциалов электрограммы сердца у некоторых позвоночных животных	259	А. А. Арапова и Ю. А. Клаас. О последовательных ощущениях (образах) в слуховом приборе. Сообщение I	405
Н. А. Троицкая. Действие акрихина на сердца животных раннего возраста	265	И. Беритов и Л. Цкипуридзе. О биоэлектрических явлениях нервных стволов	423
А. М. Русанов. Сопоставление холинонегативных эффектов, вызываемых оптическими изомерами камфоры	273	Р. Г. Людковская и М. Г. Удельнов. Следовые перилектронические изменения в нерве	437
А. Д. Панащенко. Состояние механической чувствительности каротидных синусов при барбитуровом наркозе	283	Ж. Piesch. Некоторые ошибочные представления о кровообращении	447
		А. В. Лебединский и А. В. Лифшиц. К вопросу о механизме влияния тройничного нерва на зрачок глаза кролика	459
№ 3		Т. К. Джаракьян. Влияние тройничного нерва на проницаемость гематоофтальмического барьера	465
Г. В. Гершуни, А. А. Князева и И. И. Короткин. Об изменениях качества слухового ощущения при длительном действии звука	293	И. И. Голодов. Регуляция провета зрачка при дыхании газовой смесью, богатой углекислотой	479
А. А. Князева. Об изменениях слуховой чувствительности под влиянием воздействия сильных звуков	303	И. А. Аршавский. О физиологическом значении и механизме регуляции внутриутробных дыхательных движений	495
А. И. Бронштейн. Временные дифференциальные пороги возбуждения кожного анализатора	311	О. А. Баландина. Интерорецепция грудной железы женщины	503
Н. А. Гарбузов. Зонная природа слуховых восприятий. Сообщение II. Зонная природа абсолютного слуха	329	М. И. Сандомирски й. Влияние эфедрина на моторную хронаксию	511
Н. В. Зимкин. О функциональной структуре рефлекса. Сообщение II. Значение симпатической нервной системы для формирования и стабилизации функциональной структуры рефлекса	337	Н. А. Троицкая. Особенности действия акрихина на сердце со стороны сердечных полостей	515
В. А. Винокуров. К вопросу об иррадиации возбуждений из дыхательного центра по центральной нервной системе. Сообщение II. К вопросу о возникновении дыхательных сокращений мышц конечности	351	Г. К. Шлыгин. Выделение энтерокиназы с калом у собак	523
Ц. Л. Янковская. Влияние односторонней экстирпации брюшной симпатической цепочки и удаления мозжечка на сахар крови	365	№ 5	
Э. И. Аршавская. Рефлексы дыхательной и серце но-сосудистой систем при раздражении слизистой оболочки трахеи и бронхов в различные возрастные периоды	377	В. С. Дерябин. Влияние повреждения thalami optici и гипоталамической области на высшую нервную деятельность	533
Е. М. Кобакова. Изменение рН сетчатки глаза лягушки	385	И. С. Розенталь. Случай антагонизма между двигательным и секреторным условными пищевыми рефлексами	549
И. И. Котляров. Влияние щитовидной железы на активность гликогеназы печени	395	Г. В. Гершуни, А. А. Князева и Н. Л. Федоров. Об изменениях слуховой чувствительности при действии звука во время гипнотического сна	557
		Л. Т. Загорюлько, 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

	стр.		стр.
Н. В. Зимкин. О функциональной структуре рефлекса. Сообщение III. Изменения функциональной структуры рефлекса при действии ядов вегетативной нервной системы	599	синтетических гормонов щитовидной железы на вегетативные центры	681
М. М. Кольцова. Роль гипофиза в регуляции световой чувствительности глаза у амфибий	621	С. Я. Арбузов. Антагонизм и синергизм между наркотиками и симпатомиметическими аминами в действии на центральную нервную систему позвоночных животных. Сообщение I. Пробуждающее действие симпатомиметических аминов по отношению к хлоралгидрату и мидналу	695
Т. В. Попова. О центральном механизме физической терморегуляции. Сообщение III. Физическая терморегуляция при нагревании и охлаждении желудка	627	Н. В. Зимкин. О функциональной структуре рефлекса. Сообщение IV. Значение состава афферентного потока импульсов, поступающего в центральную нервную систему, для функциональной структуры рефлекса	711
М. Я. Михельсон. Влияние наркотиков на активность холинэстеразы. Сообщение III. Значение концентраций субстрата и энзима для проявления тормозящего действия наркотиков на холинэстеразу	635	Е. Ю. Ченыкаева и Е. В. Чирковская. Влияние симпатомиметических веществ на активность угольной ангидазы в крови животных	729
П. Е. Дяблова. Влияние вэратрина на калийную контрактуру поперечно-полосатой мышцы	647	М. Я. Михельсон. Влияние наркотиков на активность холинэстеразы. Сообщение IV. Сопоставление наркотической силы различных наркотиков с их способностью тормозить активность холинэстеразы	745
К. С. Косяков. Содержание серы в волосах	651	Г. Г. Голодец и Н. В. Пучков. Изменения хронаксии при гиповитаминозах у человека	757
Ф. Ф. Гетман. Модификация балансного усилителя к струнному гальванометру	659	А. Д. Панащенко. К вопросу о значении кардиоортальной рефлексогенной зоны для действия нитритов на дыхание и кровяное давление	763
В. М. Карасик. Рецензия: Н. В. Лазарев. Неэлектролиты. Опыт биолого-физико-химической их систематики. Изд. Военно-морск. мед. Акад., Л., 1944	665	С. Г. Корсунский. Зоны интервалов при воспроизведении их на инструменте со свободной интонацией	769
		Г. П. Зеленый и В. Н. Чередков. Особый способ наложения желудочной фистулы у лошади. Именной указатель за 1946 г.	777 779
№ 6			
А. В. Тонких. Нейроэндокринные факторы в происхождении пневмоний. Сообщение IV. К механизму „вагусной пневмонии“	667		
И. Ф. Шенгер. Нейроэндокринные факторы в происхождении пневмоний. Сообщение V. Патолого-анатомические изменения в легких при „вагусной пневмонии“	675		
Г. Н. Кассиль и Т. Г. Плотицына. Действие метаболитов и			

ОТКРЫТА ПОДПИСКА на ЖУРНАЛЫ АКАДЕМИИ НАУК СССР на 1947 г.

№№ п/п.	Наименование журнала	Число номе- ров в год	Подписная цена на год
1	Автоматика и телемеханика	6	45 руб.
2	Астрономический журнал	6	36 "
3	Биохимия	6	36 "
4	Ботанический журнал	6	27 "
5	Вестник АН СССР	12	96 "
6	" древней истории	4	120 "
7	Доклады АН СССР	6	108 "
8	Журнал аналитической химии	6	36 "
9	" физической химии	12	144 "
10	Журнал экспериментальной и теоретической физики	12	108 "
11	" общей биологии	6	45 "
12	" " химии	12	108 "
13	" прикладной химии		126 "
14	" технической физики	12	144 "
15	Зоологический журнал	6	54 "
16	Записки Всероссийского Минералогического об- щества	4	30 "
17	Известия АН — отделение истории и философии .	6	54 "
18	" " " литературы и языка .	6	54 "
19	" " " технических наук . .	12	180 "
20	" " " химических наук . . .	6	63 "
21	" " " экономики и права . .	6	45 "
22	" " серия биологическая	6	72 "
23	" " " географическая и геофизи- ческая	6	54 "
24	" " " геологическая	6	90 "
25	" " " математическая	6	54 "
26	" " " физическая	6	72 "
27	Известия Всесоюзного Географического общества	6	63 "
28	Коллоидный журнал	6	45 "
29	Математический сборник	6	90 "
30	Мерзостоведение	2	15 "
31	Микробиология	6	54 "
32	Наука и жизнь	12	36 "
33	Почвоведение	12	72 "
34	Прикладная математика и механика	6	63 "
35	Природа	12	72 "
36	Советское государство и право	12	108 "
37	Советская этнография	4	90 "
38	" ботаника	6	30 "
39	Успехи современной биологии	6	60 "
40	" химии	6	48 "
41	Физиологический журнал СССР им. И. М. Сеченова	6	72 "

Подписка принимается: Конторой „Академкнига“, Москва, Пушкинская, 23; книжным магазином „Академкнига“, Москва, ул. Горького, 6.

Отделениями конторы: Ленинград, Литейный 53-а; Свердловск, ул. Малышева, 58; Ташкент, ул. К. Маркса, 29, и отделениями „Союзпечати“.

Подписано к печати 10/XII 1946. М 08648. Печ. л. 7^{1/2}. Уч. изд. л. 11².
Тираж 3000. Заказ № 789.

1-я типография Издательства Академии Наук СССР. Ленинград, В. О., 9 л., 12.

СОДЕРЖАНИЕ

А. В. Тонких. Нейроэндокринные факторы в происхождении пневмоний. Сообщение IV. К механизму «вагусной пневмонии»	667
И. Ф. Шенгер. Нейроэндокринные факторы в происхождении пневмоний. Сообщение V. Патолого-анатомические изменения в легких при «вагусной пневмонии»	675
Г. Н. Кассиль и Т. Г. Плотицына. Действие метаболитов и синтетических гормонов щитовидной железы на вегетативные центры	681
С. Я. Арбузов. Антагонизм и синергизм между наркотиками и симпатомиметическими аминами в действии на центральную нервную систему позвоночных животных. Сообщение I. Пробуждающее действие симпатомиметических аминов по отношению к хлоралгидрату и мединалу	695
Н. В. Зимкин. О функциональной структуре рефлекса. Сообщение IV. Значение состава афферентного потока импульсов, поступающего в центральную нервную систему, для функциональной структуры рефлекса	711
Е. Ю. Ченькаева и Е. В. Чирковская. Влияние симпатомиметических веществ на активность угольной ангидразы в крови животных	729
М. Я. Михельсон. Влияние наркотиков на активность холинэстеразы. Сообщение IV. Сопоставление наркотической силы различных наркотиков с их способностью тормозить активность холинэстеразы	745
Г. Г. Голодец и Н. В. Пучков. Изменения хронаксии при гиповитаминозах у человека	757
А. Д. Панащенко. К вопросу о значении кардиоаортальной рефлексогенной зоны для действия нитритов на дыхание и кровяное давление	763
С. Г. Корсунский. Зоны интервалов при воспроизведении их на инструменте со свободной интонацией	769
Г. П. Зеленый и В. Н. Чередков. Особый способ наложения желудочной фистулы у лошади	777

CONTENTS

A. V. Tonkikh. Neuro-Endocrine Factors in the Origin of Pneumonia. IV. On the Mechanism of the «Vagal Pneumonia».	667
I. Th. Shenger. Neuro-Endocrine Factors in the Origin of Pneumonia. V. Anatomic-Pathological Changes in the Lungs in «Vagal Pneumonia»	675
G. N. Kassil and T. G. Plotitzina. Action of Metabolites and Synthetic Hormones of the Thyroid Gland upon Vegetative Centers	681
S. J. Arbuзов. Antagonism and Synergism of the Action of Narcotics and Sympathomimetic Amines upon the Central Nervous System of Vertebrates I. The Antinarcotic Effect of Sympathomimetic Amines versus Chloralhydrate and Medinal	695
N. V. Zimkin. On the Functional Structure of a Reflex. IV. The Role of the Afferent Flow of Impulses Entering the Central Nervous System in the Formation of the Functional Structure of a Reflex.	711
E. I. Chenykaeva and E. V. Chirkovskaya. Action of the Sympathomimetic Drugs upon the Activity of Carboanhydrase in the Blood of Animal	729
M. J. Michelson. Action of Narcotics upon the Activity of Choline Esterase. IV. Narcotic Power of Different Narcotics as compared with their Inhibiting Action upon the Activity of Choline Esterase	745
G. G. Golodetz and N. V. Puchkov. Changes of Chronaxie in Human Hypovitaminoses	757
A. D. Panashchenko. On the Role of the Cardio-Aortal Receptive Zone in the Action of Nitrites upon Respiration and Blood Pressure	763
S. G. Korsunsky. Zones of Intervals reproduced by Performers on Instruments with Free Intonation	769
G. P. Zeliony and V. N. Cheredkov. Peculiar Method of producing a Gastric Fistula in a Horse	777

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.

561

Редакция