

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА



Том XXXIV, №1

ЯНВАРЬ—ФЕВРАЛЬ



1948

ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ НАУК СССР

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

ВСЕСОЮЗНОЕ ОБЩЕСТВО ФИЗИОЛОГОВ, БИОХИМИКОВ И ФАРМАКОЛОГОВ

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР им. И. М. СЕЧЕНОВА

Основан И. П. ПАВЛОВЫМ в 1917 г.

Редактор: академик Л. А. ОРБЕЛИ

Редакционная коллегия:

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

А К А Д Е М И Я Н А У К С С С Р

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

имени И. М. СЕЧЕНОВА

Основан И. П. ПАВЛОВЫМ в 1917 г

Том XXXIV

Миб. 16



ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ НАУК СССР

МОСКВА

1948

ЛЕНИНГРАД

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

ВСЕСОЮЗНОЕ ОБЩЕСТВО ФИЗИОЛОГОВ, БИОХИМИКОВ И ФАРМАКОЛОГОВ

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР им. И. М. СЕЧЕНОВА

Основан И. П. ПАВЛОВЫМ в 1917 г.

Редактор академик *Л. А. ОРБЕЛИ*

Редакционная коллегия:

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

КОРА БОЛЬШОГО МОЗГА И ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ В ПОВРЕЖДЕННОМ ОРГАНИЗМЕ

СООБЩЕНИЕ IV. ОПЫТЫ С ДЕАФФЕРЕНТАЦИЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

Эзрас Асратян

Отдел физиологии центральной нервной системы Института мозга им. Бехтерева,
Ленинград

Поступило 3 VIII 1946

Знаменитые опыты Bell и Magendie выяснили роль передних и задних корешков спинного мозга в сенсорных и скелетно-моторных функциях центральной нервной системы. Установленные ими кардинальные факты относительно функциональной архитектуры нервной системы впоследствии были проверены и подтверждены другими экспериментаторами и в числе их такими корифеями физиологии, как Johannes Müller, Brown-Séquard, Schiff, Claude Bernard, Landois, H. E. Hering, Sherrington.

Функции передних и задних спинальных корешков исследовались физиологами как в условиях острого опыта, так и в условиях хронического эксперимента, давших возможность более или менее продолжительного наблюдения за соответствующим образом оперированными животными (Baldi, 1885; Mott и Sherrington, 1895; Bickel, 1903, и др.). Метод хронического эксперимента дал возможность в сравнительно-физиологическом аспекте исследовать картину нарушения и динамику восстановления моторных функций деафферентированных конечностей у животных, стоящих на различных уровнях эволюционной лестницы.

Panizza (1884), Stilling (1842), Cl. Bernard (1858), Bickel (1903), Hering (1893), Merzbacher (1901) в многочисленных хронических опытах показали, что деафферентация конечностей у лягушек не вызывает глубоких нарушений в их моторных функциях. При этом было установлено, что картина неглубоких моторных нарушений деафферентированной конечности (слабая атаксия, вялость движений, поVERTывание в воде и т. д.) заметно не изменяется даже спустя 6 месяцев после операции (Bickel, 1903).

Почти аналогичная картина наблюдается у птиц с деафферентированными конечностями. По данным Trendelenburg (1906), деафферентация ног голубей не вызывает существенных нарушений их моторных функций. В еще меньшей степени нарушаются моторные функции деафферентированных крыльев голубя. Характерно однако, что даже эти, неглубокие нарушения моторных функций деафферентированных конечностей компенсируются весьма незначительно. В первые 10—14 дней после операции эти нарушения несколько сглаживаются, а затем устанавливается довольно стабильная фаза, при которой деафферентированные конечности выпол-

няют свои опорные, локомоторные и летательные функции почти наравне с нормальными конечностями. Аналогичные данные на голубях были получены также Baglioni (1907).

Иную картину и динамику нарушения дает деафферентация конечностей млекопитающих животных — коз, собак и, в особенности, обезьян. По данным всех без исключения исследователей этого вопроса (Mott и Sherrington, 1895; Hering, 1897; Munk, 1903; Bickel, 1903; Jacobi; Merzbacher, 1902; Magnus, 1924; Орбели и Кунстман, 1924, и др.) деафферентация конечностей вызывает у этих животных сильные и длительные нарушения опорных и моторных функций соответствующих конечностей. Однако в отличие от рептилий и птиц, у млекопитающих эти нарушения с течением времени постепенно ослабевают, и опорные и моторные функции пораженных конечностей восстанавливаются иногда в такой степени, что неопытный глаз не сразу отличает пораженные конечности от непораженных.

Некоторые из исследователей ставили специальные эксперименты для выяснения значения различных рецепторов (лабиринтов, глаз, кожных рецепторов неповрежденных областей тела) и различных отделов головного мозга в восстановлении скелетно-моторных функций деафферентированных конечностей низших и высших животных. Так, например, Stilling, а затем и Hering (1893), показали, что у лягушек кожные рецепторы неповрежденных конечностей в значительной мере являются причиной того, что деафферентированные конечности не обнаруживают серьезных моторных нарушений. Опыты Trendelenburg (1906) на птицах и опыты Baldi на собаках показали, что в восстановлении моторных функций деафферентированных конечностей исключительную роль играет афферентная иннервация симметричных конечностей. По данным Bickel (1903) у лягушек, равно как и у собак, повреждение лабиринтов значительно углубляет картину моторных нарушений деафферентированных конечностей. Trendelenburg обнаружил то же самое у голубей. Это явление Bickel (1903) объяснил тем, что функциональные нарушения, обусловленные разрушением лабиринтов, суммируются с нарушениями, вызванными деафферентацией конечностей. Далее Hering (1893, 1897), Bickel (1903) и Magnus (1924) показали, что оптические рецепторы также оказывают значительное воздействие на картину нарушения и восстановления функций деафферентированных конечностей низших и в особенности высших животных.

Весьма ценные данные были получены в экспериментах, поставленных с целью выяснения роли верхних этажей центральной нервной системы в этих процессах. Так, Merzbacher (1901) показал, что удаление переднего мозга у лягушек очень мало отражается на функциональных особенностях деафферентированных конечностей, тогда как удаление промежуточного мозга у тех же животных значительно ухудшает состояние деафферентированных конечностей (Merzbacher, 1901, 1902; Bickel, 1903). Характерно, что это явление Bickel (1903) объясняет суммированием последствий обоих оперативных воздействий. По этому поводу он пишет: „При сочетании двух операций, каждая из которых сама по себе способна вызвать в известной степени кратко охарактеризованные здесь нарушения, естественно происходит суммация, простое сложение этих нарушений“. Bickel (1903) и др. показали, что у лягушек перерезка спинного мозга вызывает паралич деафферентированных конечностей.

Такие же данные были получены на птицах. По данным Trendelenburg (1906), удаление переднего мозга у голубей не оказывает заметного влияния на судьбу имевших место компенсаторных явлений в моторных функциях деафферентированных конечностей.

Значительно более важным оказалось значение верхних этажей центральной нервной системы для судьбы моторных нарушений деафферентированных конечностей у млекопитающих. Детальные наблюдения Bickel (1903) показали, что у собак в стадии компенсации моторных нарушений деафферентированных конечностей удаление так называемых „сенсо-моторных“ зон коры головного мозга вновь возвращает обратно исчезнувшие нарушения функций пораженных конечностей. Хотя эти возвратные нарушения с течением времени и компенсируются вновь, но уже с трудом и в недостаточной степени. Обратная последовательность оперативных воздействий по существу дала те же результаты. На основании своих опытов Bickel делает вывод: „Единственно возможное объяснение этого состоит в том, что сенсо-моторные зоны путем развития явлений замещения, путем функциональной перестройки (Umstimmung) маскируют корешковое нарушение и приводят картину движений животных обратно к норме“.

Интересно отметить, что, несмотря на бесспорную принадлежность описанных выше фактов к проблеме пластичности, Bethe (1931) — автор общеизвестной теории пластичности нервной системы — не упоминает о них ни в одной из своих обзорных и других статей по этой проблеме, как он не упоминает и другого рода данных, имеющих отношение к той же проблеме. А между тем эти факты, в особенности данные, указывающие на возрастающее в процессе филогенеза значение верхних этажей центральной нервной системы в упомянутых компенсационных явлениях, могли быть для Bethe и его последователей серьезным сигналом к тому, чтобы не отрицать огульно значения верхних отделов центральной нервной системы в компенсационных явлениях у млекопитающих, так же как и у членистоногих и у лягушек.

Желаю возможно шире и полнее охватить в своей экспериментальной работе круг фактов, так или иначе относящихся к проблеме пластичности, мы занимались также исследованием характера и динамики моторных нарушений деафферентированных конечностей собак, с тем, чтобы более решительным оперативным воздействием на кору головного мозга (полной ее экстирпацией) точнее выяснить вопрос о значении коры больших полушарий мозга в возникающих при этом компенсационных явлениях. Такая работа нам казалась тем более необходимой, что Bickel (1903) при решении этого вопроса ограничивался только экстирпацией ничтожных кусков коры головного мозга у своих подопытных животных и, повидимому, по этой причине добился лишь частичного ослабления компенсационных явлений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для изучения поставленного вопроса нами в 1937 г. были оперированы три собаки среднего возраста (Дунай, Рыжко и Ласточка). У всех трех собак под эфирно-хлороформным наркозом интрадурально были перерезаны все левосторонние задние корешки люмбальных и сакральных сегментов спинного мозга (у Дуная 15 VI 1937, у Рыжко и Ласточки 11 VIII 1937). Все собаки прошли подробно описанные Bickel стадии послеоперационного нарушения и восстановления функций пораженных конечностей: псевдопаралитическую стадию, стадию резко выраженной атаксии пораженной конечности и стадию компенсации моторных нарушений.

Псевдопаралитическая стадия у наших собак длилась в среднем 7—10 дней, после чего конечности начинали четко реагировать сначала на раздражение симметричных непораженных задних конечностей, а затем и на раздражение других частей тела. Постепенно появлялись произволь-

ные движения как при лежачем положении собак, так и в особенности при их стоянии и ходьбе. Эти неуклюжие и атактические движения постепенно усиливались, оживлялись и усовершенствовались. Процесс восстановления моторных функций пораженных конечностей наших собак достиг более или менее стабильного уровня соответственно через 2, 4 и 6 месяцев после операции (еще Bickel отметил большие индивидуальные колебания в отношении сроков восстановления функций деафферентированных конечностей). Все три наши собаки были в состоянии опереться на свои деафферентированные задние лапы, а также достаточно хорошо пользоваться ими при ходьбе и беге. При внимательном наблюдении все же можно было заметить, что движения деафферентированных конечностей несколько размашисты и дисметричны. При стоянии собак деафферентированные конечности нередко фиксировались в позе выраженной флексии, выраженной экстензии или в других позах.

В этой фазе восстановления моторных функций пораженных конечностей было произведено двухмоментное оперативное удаление всей коры больших полушарий головного мозга у всех трех собак. Ниже приводится краткое описание полученных результатов.

9 VII 1937 была удалена кора правого полушария у Дуная. В первые же дни после операции наступил почти полный паралич всей задней части тела собаки, причем это парализованное состояние по глубине превышало аналогичное состояние, наступавшее после перерезки задних корешков с левой стороны. Пораженная лапа совершенно потеряла способность рефлекторного реагирования на раздражение других здоровых частей тела; о спонтанных или произвольных движениях не могло быть и речи. Это состояние как бы полного паралича длилось 13 дней (собака вследствие инфекции погибла). Заслуживает внимания то, что в первые послеоперационные дни почти полностью бездействовала и непораженная задняя лапа. Лишь через 4—5 дней она стала рефлекторно реагировать на раздражения. Появились и в скором времени достигли значительной интенсивности также спонтанные или произвольные движения. Однако собака до самой смерти так и не могла пользоваться этой лапой для осуществления функций стояния и ходьбы, хотя спустя 10—11 дней после удаления коры общее состояние собаки было весьма удовлетворительное и она была в состоянии стоять и передвигаться на выпрямленных передних конечностях.

У Рыжко удаление коры правого полушария головного мозга было произведено 9 IV 1938, т. е. 8 месяцев спустя после перерезки задних корешков. К этому времени моторные нарушения пораженной лапы собаки были компенсированы очень хорошо. Послеоперационная картина у Рыжко была совершенно такой же, как и у Дуная. В первые дни после удаления коры одного полушария наблюдался почти полный паралич всей задней части тела собаки, при хорошем функциональном состоянии передней части тела. Спустя 4—5 дней после операции, началось постепенное активирование непораженной задней конечности. На 10—11-й день после операций собака могла уже опереться на эту конечность и благодаря этому стоять и ходить на трех лапах. Пораженная задняя конечность длительное время все еще находилась в состоянии глубокого паралича (она неизменно находилась в состоянии контрактуры, в положении резкой экстензии). Лишь спустя месяц после удаления коры, пораженная конечность проявила слабые признаки активности. К этому времени стало постепенно ослабляться также тоническое экстензорное состояние. К концу второго месяца после этой операции Рыжко хорошо поправился. Восстановление моторных функций пораженной конечности также достигло значительного уровня, но все же более низкого, чем тот, который существовал до удаления коры правого полушария.

7 VI 1938 у Рыжко была удалена кора второго — левого полушария головного мозга. После полной декортикации мозга задняя часть тела собаки была совершенно парализована. Пораженная конечность почти все время находилась в состоянии контрактуры, в экстензии и была парализована полностью. Она не проявляла никаких признаков деятельности ни спонтанно, ни в ответ на раздражение других частей тела. Это состояние без малейшего изменения продолжалось на протяжении двух месяцев, т. е. до самой смерти животного. Не менее разительными оказались последствия удаления коры второго полушария для другой недеафферентированной задней конечности. Эта конечность не потеряла рефлекторной активности, производила также довольно оживленные спонтанные движения, но уже не могла участвовать в осуществлении таких сложных интеграционных актов, как стояние и ходьба. Животное могло опираться лишь на передние конечности и передвигаться только при помощи их; задняя же часть тела при этом пассивно волочилась за передней, а спонтанные или рефлекторные движения задней неповрежденной конечности абсолютно никакой помощи не оказывали животному. Эта картина функциональной активности задней неповрежденной конечности также без изменения сохранялась два месяца, т. е. до конца жизни животного.

У третьей нашей собаки (Ласточки) кора правого полушария была удалена 19 IV 1938, т. е. спустя 8 месяцев после деафферентации задней конечности. Последствия декортикации у Ласточки были совершенно такие же, как и у первых двух собак (в особенности у Рыжко) после аналогичной операции. Ласточка в послеоперационный период поправилась настолько хорошо, что была в состоянии забеременеть, ощениться и кормить своих щенят. Через 10 месяцев после удаления коры правого полушария, к моменту удаления коры второго полушария значительно улучшилось также функциональное состояние и активность деафферентированной конечности; она почти достигла уровня, который существовал перед удалением первого полушария. Последствия удаления коры второго полушария оказались для функций задних конечностей Ласточки также очень тяжелыми. После этой операции Ласточка жила недолго — немногим более двух недель. За несколько дней до смерти она была в состоянии правильно устанавливать переднюю часть тела и активно пользоваться передними конечностями для передвижения в полулежачем положении, т. е. ползти с места на место, волоча за собой заднюю часть тела, „прикованную“ к полу. При этом неповрежденная задняя конечность делала довольно активные движения, не принимавшие почти никакого участия в передвижении животного. Задняя деафферентированная конечность оставалась в тоническом экстензорном состоянии, не проявляя никаких признаков какой бы то ни было активности.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Прежде всего следует указать на один важный момент нашей работы: все наши собаки с деафферентированными конечностями после декортикации головного мозга жили сравнительно недолго — от двух недель до двух месяцев. Они оказались особенно уязвимыми к условиям содержания и гибли гораздо скорее, чем остальные декортицированные нами собаки.

При таких обстоятельствах быть может было бы целесообразнее воздержаться от каких бы то ни было трактовок фактического материала, в частности воздержаться от суждения относительно роли коры больших полушарий головного мозга в развитии приспособительных явлений у собак с деафферентированными конечностями, так как трудно в категорической форме сказать, какова была бы финальная картина функцио-

нального состояния и деятельности деафферентированных конечностей этих собак, если бы они жили значительно дольше. Однако, имея большой опыт наблюдения над собаками, подвергнутыми другим операциям и, кроме того, лишенными коры больших полушарий, мы все же считаем возможным сделать совершенно определенные выводы даже из описанного выше, не совсем полноценного экспериментального материала. Наш многолетний опыт привел нас к убеждению, что, если глубокие функциональные нарушения декортицированных и дополнительно оперированных собак держатся упорно и без существенных изменений в течение 1—2 месяцев после последнего удаления коры больших полушарий (а именно такова была глубина и динамика нарушений у описанных выше наших собак), то, как правило, в течение дальнейшей жизни животных такая картина претерпевает лишь ничтожные изменения, а то и вовсе не изменяется. Вот почему, несмотря на сравнительно недолгую жизнь наших декортицированных собак, мы все же склонны считать, что они дали весьма ценный материал для освещения сложного физиологического вопроса, не получившего удовлетворительного решения вплоть до последнего времени. Мы считаем в частности, что полученные нами данные позволяют с большей убедительностью и решительностью, чем данные Bickel, утверждать, что кора больших полушарий не только принимает участие в восстановлении нарушенных моторных функций деафферентированных конечностей собак, но и играет при этом очень важную, даже решающую роль.

Таким образом устанавливается, что у собак (в отличие от лягушек и голубей) процесс функционального переключения новых афферентных импульсов к мотонейронам деафферентированных конечностей, процесс восстановления моторных функций этих конечностей обуславливается, в основном, деятельностью коры большого мозга. Очевидно, что при этом важную роль играет как трофическое воздействие коры на спинной мозг, так и, в особенности, ее способность к сложным функциональным перестройкам, к созданию новых видов интегративной деятельности нервной системы.

Декортикация головного мозга отразилась в сильной степени также и на моторных функциях недеафферентированных задних конечностей наших собак. Хотя при этом рефлекторная их деятельность и не нарушалась, хотя они и осуществляли спонтанные хаотические движения значительной силы и объема, тем не менее они не были в состоянии участвовать в таких сложных интеграционных актах, как стояние и ходьба.

Как понять это явление?

Бесспорно, что в данном случае дисфункция неоперированной задней конечности тесно связана с деафферентацией симметричной задней конечности. По всей вероятности у декортицированных собак симметричный поток афферентных импульсов является важным условием для участия конечностей в осуществлении таких сложных безусловно-рефлекторных интеграционных актов, как стояние и ходьба. При целостности коры больших полушарий ею со временем устраняются последствия нарушений такой симметрии, вызванных деафферентацией одной из лап.

Изложенные в этом сообщении фактические данные полностью гармонируют с другими нашими данными относительно важной роли коры больших полушарий мозга в восстановлении нарушенных сенсорных и моторных функций организма после других оперативных повреждений организма: ампутации лап, перекрестного сшивания разных нервов, поперечной перерезки спинного мозга, разрушения лабиринтов и т. п. Тем самым дополнительно подкрепляются и те теоретические положения о приспособительных явлениях в поврежденном организме, которые нами построены частично на основании ряда твердо установлен-

ных положений классической нейрофизиологии (Павлов, Sherrington, Goltz, Luciani, Ewald, Bickel и др.), а главным образом на основании соответствующего собственного экспериментального материала. Хотя Bethe в своих общеизвестных обзорах и обходит молчанием старые фактические данные физиологии относительно явлений нарушения и восстановления функций деафферентированных конечностей, тем не менее мы считаем себя вправе сказать, что как те данные, так и в особенности описанный в этом сообщении новый фактический материал четко иллюстрируют полную несостоятельность его основных теоретических положений о пластичности нервной системы. Это относится, в частности, к его концепции о ничтожной (вернее никакой) роли верхних этажей центральной нервной системы в процессах восстановления нарушенных функций поврежденного организма не только у низших, но и высших животных. Следует отметить, что правильность наших данных и концепции подкрепляется также данными Анохина и Шумиловой (1939) относительно возможности образования „отраженных“ условных рефлексов на деафферентированную конечность собаки. Это тем более отрадно констатировать, что, как известно, Анохин и его сотрудники в предыдущих своих работах вслед за Bethe отрицали возможность участия коры больших полушарий мозга в процессах восстановления нарушенных функций поврежденного организма посредством ее специфической деятельности — образования условных рефлексов. Тогда они (как и в свое время Bethe) признавали лишь „динамогенное“, облегчающее воздействие коры на нижележащие отделы центральной нервной системы.

Может показаться однако, что данные Ewald, Bickel, Trendelenburg и данные нашей лаборатории относительно важной роли различных органов чувств (лабирингов, кожных рецепторов, глаз) в этих восстановительных явлениях подкрепляют правильность воззрений Bethe и его последователей относительно роли периферических импульсов в явлениях компенсации. В действительности это далеко не так. Импульсам неповрежденных периферических рецепторов Bethe приписывает ведущую, решающую роль в восстановлении нарушенных функций поврежденных органов. Далее Bethe без всякого экспериментального основания считает, что эти импульсы утилизируются именно примитивными частями центральной нервной системы, что под влиянием этих импульсов только они и перестраиваются и восстанавливают нарушенные функции, что все эти процессы происходят без всякого или в лучшем случае без значительного участия высших отделов центральной нервной системы. По нашим же данным и воззрениям, у высших животных идущие от рецепторов импульсы наиболее эффективно утилизируются именно высшими отделами центральной нервной системы. Эти импульсы оказывают влияние на течение восстановительных процессов именно через посредство верхних этажей центральной нервной системы. Мы также считаем, что роль периферических рецепторов в этих сложных сдвигах является важной, но она является подчиненной. Периферическая сигнализация стимулирует деятельность верхних этажей центральной нервной системы, вовлекает их в сложный процесс и обеспечивает их необходимым „материалом“ для выполнения ими своей роли решающего фактора в осуществлении наиболее трудных перестроек функции нижележащих отделов центральной нервной системы и в выработке новых высших видов интегративной деятельности.

В восстановлении моторных функций деафферентированных конечностей птиц, а тем более рептилий, роль периферических импульсов, равно как и роль нижележащих отделов центральной нервной системы возрастает, а роль верхних этажей центральной нервной системы ослабляется. Это явствует из данных Merzbacher, Bickel, Trendelenburg и из

данных наших сотрудников Карамяна (1938, 1941), Стефанцова, Дмитриева (1941) и др. Эти весьма интересные и ценные данные экспериментальной физиологии говорят отнюдь не в пользу теоретических положений Bethe. Наоборот, они лишний раз доказывают антиэволюционную и метафизическую сущность теории, которая при оценке роли и значения тех или иных физиологических факторов в восстановительных процессах поврежденного организма совершенно игнорирует значение эволюции структуры и функции систем организма и механистически ставит знак равенства между значением „верхних отделов“ центральной нервной системы различных животных для этих процессов, без учета места этих животных в эволюционном ряду. На эту „ахиллесову пяту“ и на другие стороны теории Bethe мы уже подробно указывали в предыдущих сообщениях (Асратян, 1936—1941) и поэтому не считаем необходимым повторяться здесь.

ЛИТЕРАТУРА

- Анохин П. К. и А. И. Шумилина, V Совец. по физиол. пробл., тезисы докладов, 92, 1939.
 Асратян, Э. А. Усп. совр. биол., 5, 803, 1936; 6, 451, 1937; Тр. Инст. мозга им. Бехтерева, 11, 172, 1939; Усп. совр. биол., 72, 516, 1940.
 Дмитриев В. Д., Сов. невропатол., 6, 1941.
 Карамян А. И., Бюлл. exper. биол. и мед., 6, 1938; Тр. Инст. мозга им. Бехтерева, 74, 1941.
 Орбели Л. А. и К. И. Кунстман, Изв. Инст. им. Лесгафта, 9, 187, 1924.
 Baglioni, Arch. Anat. u. Physiol., Suppl., 71, 1907.
 Baldi. Цит. по Luciani, Human Physiology, 3, London, 1915.
 Bell, H. Physiologische u. pathologische Untersuchungen d. Nervensystems. Berlin, 1836.
 Bernard Cl. Leçons sur la physiologie et pathologie du système nerveux. Paris, 1858.
 Bethe A., Handb. d. norm. u. pathol. Physiol., 75, 1045, 1175, 1931.
 Bickel A., Untersuchungen über d. Mechanismus d. nervösen Bewegungsregulation. Stuttgart, 1903.
 Hering H., Pflüg. Arch., 54, 614, 1893; 68, 222, 1897; 70, 559, 1898.
 Magendie. Vorlesungen über d. Nervensystem u. seine Krankheiten. Leipzig, 1841.
 Magnus K., Körperstellung. Berlin, 1924.
 Merzbacher, Pflüg. Arch., 88, 453, 1901; 92, 585, 1902.
 Mott a. Sherrington, Proc. Roy. Soc., 57, 481, 1895.
 Müller J., Handb. d. Physiologie. 7, Coblenz, 1844.
 Munk, Sitzungsberichte Preuss. Akad. Wissensch., 48, 1903.
 Panizza. Цит. по Luciani. Human Physiology, 3, London, 1915.
 Stilling. Цит. по Luciani. Human Physiology, 3, London, 1915.
 Trendelenburg W., Arch. Anat. u. Physiol., 1, 1906; 499, 1907; Suppl., 201, 1908.

КОРА БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ВЕГЕТАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА

СООБЩЕНИЕ I

А. И. Карамян

Отдел физиологии центральной нервной системы Института
мозга им. Бехтерева, Ленинград

Поступило 17 VII 1946

Начиная со второй половины прошлого столетия, накопился большой клинический и экспериментальный материал, указывающий на связь коры больших полушарий головного мозга с вегетативными функциями организма. Так, клиническими наблюдениями Jackson (1876), Gowers (1893), Bastian (1875), Бехтерева (1906) было установлено, что после повреждения коры больших полушарий мозга человека, наряду с нарушениями соматического характера (гемиплегии, гемипарез), выявляется также ряд нарушений вегетативных функций организма (повышение или понижение температуры, одностороннее изменение кровяного давления, изменение пульса, явления атрофии, потоотделение, изменение пиломоторной реакции и т. д.). Экспериментальными работами многих исследователей было установлено, что раздражение электрическим током различных участков коры головного мозга, в частности области *gyr. sugmoidei* у кошек, обезьян и собак, вызывает ряд сдвигов в вегетативных функциях организма, а именно: повышение, а иногда и понижение кровяного давления (Данилевский, 1876; Bochefontaine, 1876; Бехтерев и Миславский, 1888; Lewandowsky и Weber, 1906; Dusser de Barenne и Kleinknecht, 1924; Асратян, 1934), изменения деятельности желудочно-кишечного тракта (Bochefontaine, 1876; Бехтерев, 1906; Осипов 1898; Sheehan, 1934; Асратян, 1934; Watts и Fulton, 1934), изменения деятельности мочевого пузыря и сфинктера (Бехтерев и Миславский, 1888; Осипов, 1898; Langworthy и Kolb, 1935; Frankl-Hochwart и Fröhlich, 1904). В экспериментальных работах указанных и других авторов наблюдались также различные изменения сосудистых, зрачковых и пиломоторных рефлексов, потоотделения, дыхания и т. д. Goltz (1881), Асратян (1938), Fulton (1938), Kennard (1937), Карамян (1939) и другие указывают на резко выраженные функциональные нарушения в вегетативной нервной системе у животных также и после экстирпации всей коры головного мозга или отдельных зон ее. Школа И. П. Павлова и в особенности Быков (1939, 1944) и его ученики методом условных рефлексов получили много данных, указывающих на функциональную связь внутренних органов (слюнных желез, сердца, сосудов, зрачков, желудка, кишек, почек, селезенки и т. д.) с деятельностью коры больших полушарий.

Таким образом как старые клинические и экспериментальные данные, так и многочисленные экспериментальные исследования, выполненные в последние годы, показывают, что в сферу влияния коры больших полушарий головного мозга входят не только области, иннервируемые соматической нервной системой, но и органы, иннервируемые вегетативной нервной системой. И если на основании полученных экспериментальных данных и клинических наблюдений влияние коры головного мозга на вегетативные функции организма в настоящее время можно считать установленным, то механизм этого влияния до сих пор остается еще не вполне выясненным. Существующие по этому вопросу взгляды расходятся. Одни авторы в прошлом столетии, в частности Бехтерев, Миславский, Bochefontaine, Frankl-Hochwart, Fröhlich и другие, считали, что в коре головного мозга существуют определенные участки, связанные с деятельностью определенных вегетативных органов. Этой точки зрения придерживаются в настоящее время Spiegel (1928), Fulton (1938), Kennard (1937). Другие авторы (Müller, 1931; Karplus, 1937; Hess, 1930) рассматривают кору как афферентную систему для подкорковых высших вегетативных центров и считают вегетативные эффекты, получаемые с коры, рефлекторными актами, осуществляемыми через высшие вегетативные центры.

Таким образом, перед современной физиологией и невропатологией стоит задача, представляющая большой практический и теоретический интерес: вскрыть механизмы и пути влияния коры головного мозга на вегетативные функции организма.

В своем исследовании мы поставили задачи:

1) применяя новые способы раздражения на новых объектах, расширить круг фактов влияния коры больших полушарий головного мозга на вегетативные функции организма;

2) изучить механизмы этого влияния, обращая специальное внимание на локализацию вегетативных функций в коре.

Для разрешения поставленных задач мы, в качестве раздражителя коры, применяли в наших экспериментах никотин и кураре. Выбор этих агентов обуславливался тем, что, во-первых, с помощью этих же раздражителей в лаборатории Асратяна были получены отчетливые результаты при выяснении роли мозжечка в вегетативных функциях организма и, во-вторых, при этом исключалась возможность всяких физических ошибок (в виде забрасывания петель тока с коры на подкорковые узлы при электрическом раздражении), что являлось значительным недостатком в опытах прежних исследователей.

Исследования проводились на кошках. Тест-объектом для изучения влияния коры больших полушарий головного мозга на функции симпатической нервной системы было избрано третье веко.

МЕТОДИКА

Наши исследования были произведены на 23 кошках в условиях острого опыта. У подопытных животных под эфирным наркозом отпрепаровывалась *v. femoralis* и в нее вводился раствор хлоралозы (70 мг/кг). Спустя 20—30 мин. после развития хлоралозного наркоза у кошек вскрывался шейный симпатический нерв и обнажался участок коры головного мозга, намеченный для раздражения. После этого очень осторожно производилась перерезка твердой мозговой оболочки. Обнаженный участок коры согревался электрической лампой.

Шейный симпатический нерв с помощью погружных электродов был соединен с индуктором Дюбуа-Реймона, питаемым от аккумулятора в 2 В.

Третье веко соединялось с миографом. После полчасового перерыва начиналась регистрация сокращения третьего века и раздражение коры. При этом сначала оптимальным раздражением создавался определенный равномерный фон сокращения третьего века, а затем различными концентрациями никотина или кураре (от 0.1 до 4%) раздражалась кора головного мозга.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Влияние коры больших полушарий на возбудимость шейного симпатического нерва

В этой серии опытов мы пытались выяснить характер влияния коры головного мозга на возбудимость шейного симпатического нерва и на сокращение третьего века. Опыты были проведены на 14 кошках. Рис. 1 и 2 показывают, что, после наложения тампона или фильтровальной бумаги, смоченных в 2.5%-м растворе никотина, на премоторную зону коры, в деятельности третьего века отмечаются в основном следующие

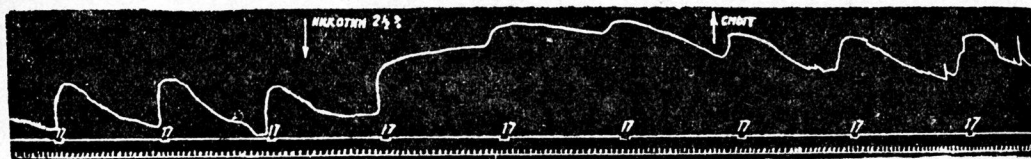


Рис. 1. Опыт 23 IV 1939.

Верхняя линия — запись сокращения третьего века; средняя линия — отметка электрического раздражения симпатического нерва; цифры — расстояние катушек индуктория (в см); нижняя линия — отметка времени; стрелками указаны моменты наложения и снятия тампона, смоченного в 2.5%-м растворе никотина.

изменения: во-первых, повышение кривой, указывающее на длительное тоническое сокращение, и, во-вторых, уменьшение, в ряде случаев даже отсутствие ответа на раздражение той силы, которая до наложения никотина вызывала хороший и однородный эффект. После снятия никотина и отмывания раздражаемого участка коры физиологическим раствором, кривая сокращения начинает опускаться и через некоторое время восстанавливается первоначальный фон возбудимости.

Следует сказать, что в наших опытах мы наблюдали вариации в характере кривой сокращения третьего века. В некоторых случаях

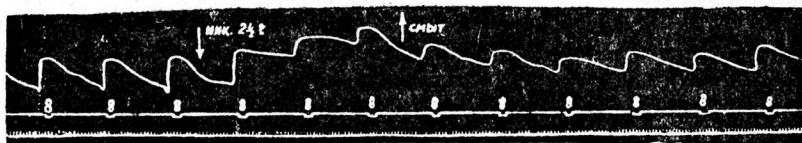


Рис. 2. Опыт 23 IV 1939.

Обозначения те же, что на рис. 1.

мы почти сразу же после наложения никотина получали подъем и соответствующее же быстрое снижение кривой. В ряде других случаев подъем и снижение носили медленный, затяжной характер. При этом, после раздражения коры никотином, кривая не всегда достигала первоначального уровня, оставаясь в течение некоторого времени на высоком уровне. Это явление чаще всего наблюдалось при применении никотина в больших концентрациях. По нашим наблюдениям, такое длительное последствие никотина связано, с одной стороны, с индивидуальными особенностями подопытных животных, с другой стороны, зависит от глубины и степени наркоза. Как в том, так и в другом случае, повидимому явление это связано с изменением лабильности шейного симпатического нерва, вследствие чего затрудняется переход из одного состояния в другое.

В наших опытах применялись также слабые концентрации никотина (от 0.1—0.5%), при действии которых не наблюдалось никакого влияния коры на возбудимость шейного симпатического нерва. При применении же 1%-го раствора никотина наблюдалось значительное изменение деятельности третьего века, выражавшееся в общем подъеме кривой; отдельные сокращения не подвергались существенным изменениям (рис. 3).

В трех случаях (из 14) 1%-й раствор никотина не вызывал никакого эффекта. При применении на тех же животных никотина в большей концентрации было получено характерное для всех опытов повышение кривой сокращения третьего века.

С целью выяснения отношения коры одного полушария к ипсилатеральному и контралатеральному шейному симпатическому нерву и третьему веку, у 8 кошек (из 14) раздражалась кора одноименного с шейным симпатическим нервом полушария, у остальных же перекрестно. Эти опыты показали, что как при одноименном, так и при перекрестном раздражении получался одинаковый эффект.

Опыты с раздражением различных зон коры головного мозга проводились следующим образом: у 8 кошек раздражалась премоторная зона, у 4 кошек — зрительная зона, а у 2 — слуховая зона. Эти опыты были проведены с особой тщательностью в смысле строгой дифференциации указанных участков и их локального раздражения. Результаты опытов не показали существенной разницы между эффектами, полученными от раздражения различных участков коры. Необходимо лишь указать, что влияние премоторной зоны на возбудимость шейного симпатического нерва оказалось интенсивнее. В частности, это выразилось в том, что при применении слабой концентрации никотина с этого участка можно было получить эффект, в то время как с других участков эффект не получался.

Кроме этих основных данных, необходимо указать еще на целый ряд побочных явлений, наблюдавшихся в наших опытах и имеющих важное значение для выяс-

нения отношения коры к вегетативным функциям организма. К такому роду явлений относятся, в первую очередь, повышение кровяного давления, выражающееся в том, что после наложения никотина, а также кураре на кору головного мозга начинается сильное кровотечение из мозговых сосудов, твердой мозговой оболочки, мышц, окружающих рану, и т. д. Из других видов вегетативных расстройств можно отметить слюноотделение, изменение дыхания; в двух случаях — даже мочеиспускание. Все эти данные, а также данные изменения возбудимости



Рис. 3. Опыт 28 X 1939.
Обозначения те же, что на рис. 1. Стрелками указано наложение и снятие тампона, смоченного в 1%-м растворе никотина.

шейного симпатического нерва после раздражения коры никотином указывают на участие коры головного мозга в регуляции названных вегетативных функций организма.

Опыты, проведенные на 3 кошках с раздражением кураре дали в основном такие же результаты, как и при раздражении никотином. Надо лишь отметить, что для того, чтобы достигнуть значительных эффектов, необходимо было употреблять кураре в значительных концентрациях (2—4%). Кроме того, эффект изменения возбудимости шейного симпатического нерва при раздражении кураре наступает значительно позже, чем при раздражении никотином.

Прямые эффекты изменения функционального состояния третьего века после раздражения коры головного мозга никотином

Вышеуказанные вегетативные изменения при раздражении коры, а также спонтанное повышение кривой сокращения третьего века, наблюдавшееся в наших опытах, после прекращения электрического раздражения, дали нам основание предполагать наличие прямого влияния коры на тоническое

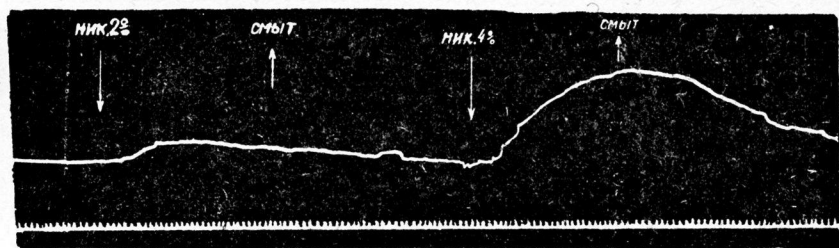


Рис. 4. Опыт 30 VI 1939.

Верхняя линия — запись сокращения третьего века; нижняя линия — отметка времени; стрелками указаны моменты наложения и снятия тампонов, смоченных в 2%-м и 4%-м растворе никотина.

состояние третьего века и других вегетативных органов. Для выяснения этого вопроса мы регистрировали сокращения третьего века и наблюдали изменения, вызванные раздражением коры никотином. Такие опыты были поставлены на 7 кошках.

Основная закономерность, выявленная нами в первой серии опытов, наблюдается и здесь. Применение никотина в малых концентрациях не вызывает эффекта, большая же концентрация вызывает повышение кривой сокращения третьего века.

В трех случаях мы наблюдали сразу после наложения никотина на кору кратковременное снижение кривой. Однако спустя короткое время, примерно через 10—15 сек., снова наступало характерное для всех опытов длительное повышение тонуса третьего века (рис. 4 и 5).

При применении никотина в больших дозах удается получить эффекты изменения деятельности третьего века со всех участков коры головного мозга. Однако и здесь следует указать, что эффекты с премоторной зоны, по сравнению с другими областями коры, значительно интенсивнее и могут быть вызваны растворами никотина меньшей концентрации.

Несмотря на то, что нами были приняты меры, предотвращающие затекание никотина в подкорковые области, мы решили все же в специальных контрольных опытах проверить наши данные. С этой целью

у двух кошек, сохраняя все условия нашего эксперимента, мы вырезали участки коры, назначенной для раздражения, после чего наложение никотина даже в самых сильных концентрациях не давало никакого эффекта (рис. 6.).

Эти опыты убедили нас в том, что в наших экспериментах мы достигли локального раздражения коры больших полушарий и что полученные нами эффекты являются результатом раздражения коры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами экспериментальные данные еще недостаточны для окончательного утверждения или отрицания имеющихся противоречивых взглядов на механизмы влияния коры больших полушарий на вегетативные функции организма. Однако наши данные дают достаточно оснований для того, чтобы ближе подойти к отдельным сторонам проблемы корковой регуляции вегетативных функций организма.

Сторонники теории наличия узколокализованных вегетативных центров в различных областях коры головного мозга (Бехтерев, Миславский, Bochefontaine, Spiegel и др.) основывались, главным образом, на экспериментальных данных, полученных путем раздражения различных участков коры сильным электрическим током и регистрации функциональных изменений в тех или иных вегетативных органах, а также на различных клинических данных, наблюдавшихся при тех или иных корковых повреждениях. Однако эффекты, получаемые с различных участков коры при раздражении их электрическим током, нельзя считать чисто корковыми явлениями, так как не исключается возможность забрасывания сильного электрического тока к подкорковым узлам и, в первую очередь, к высшим вегетативным центрам. Что касается клинических наблюдений, то здесь данные довольно разноречивы и не существуют до сих пор единой точки зрения. Большинство авторов склонно счи-

тать, что накопленные до сих пор клинические факты не дают еще достаточного основания для утверждения о наличии резко локализованных участков коры для тех или иных вегетативных органов (Karplus, Hess, Müller, Пинес и др.).

Полученные нами данные относительно изменений деятельности третьего века и сопутствующих изменений других вегетативных функций при раздражении любых областей коры больших полушарий, а также данные относительно одинакового отношения коры больших полушарий

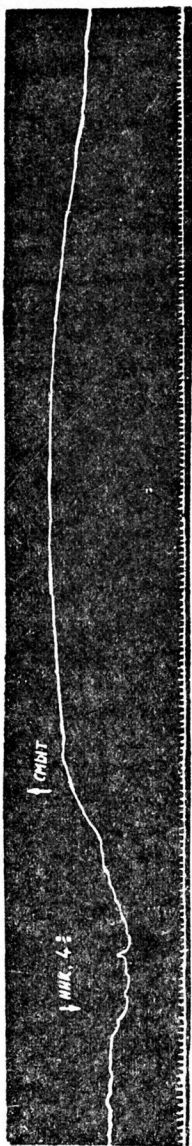


Рис. 5.
Обозначения те же, что на рис. 4.

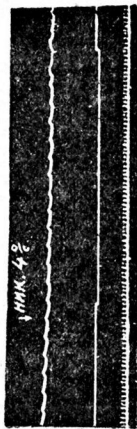


Рис. 6. Опыт 10 III 1941.
Верхняя линия — запись сокращения третьего века; средняя линия — отметка наложения на изолированный участок коры тампона, смоченного в 4% растворе никотина; нижняя линия — отметка времени.

к деятельности третьего века ипсе- и контралатеральной стороны дают некоторые основания возражать против взгляда о существовании специальных и узко локализованных центров, имеющих дифференциальное влияние на те или иные вегетативные функции организма. Нам представляется более вероятным, что кора влияет на вегетативные органы через посредство высших вегетативных центров, причем надо полагать, что такое влияние осуществляется двумя путями: во-первых, кора как высший субординационный трофический аппарат в состоянии влиять на функциональное состояние нижележащих соматических и вегетативных центров и иннервируемых ими органов (Асратян, 1934, 1938, 1941); во-вторых, кора как афферентная часть высших вегетативных центров (Karplus, Müller) может рефлекторно воздействовать на эти высшие вегетативные центры. Именно с этой точки зрения можно расценивать наши данные быстрого наступления функциональных сдвигов в виде тонического повышения деятельности третьего века и изменения других вегетативных функций, полученные нами со всех без различия областей коры после ее раздражения никотином.

ВЫВОДЫ

1. Раздражение коры больших полушарий химическими раздражителями — никотином и кураре — в концентрациях 0.5—1% вызывает слабо выраженное изменение возбудимости шейного симпатического нерва.
2. Применение тех же химических веществ в больших концентрациях 2% и выше) сопровождается резкими изменениями возбудимости шейного симпатического нерва и изменением тонического состояния третьего века. В последнем случае — чем выше концентрация раздражителей, тем интенсивнее эффект сокращения.
3. Эффекты изменения возбудимости шейного симпатического нерва и тонического состояния мышц третьего века можно получить со всех областей коры полушарий головного мозга. Однако эффекты, получаемые при воздействии никотина на премоторную зону, интенсивнее и получаются при применении сравнительно более слабых концентраций никотина.
4. Наряду с указанным выше изменением возбудимости шейного симпатического нерва и третьего века, при раздражении коры полушарий головного мозга никотином наблюдаются и другие вегетативные феномены, как, например, изменение деятельности сосудистой системы, реакции зрачков, дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

- Асратян Э. А., Тр. VI Кавказск. съезда физиолог., фармаколог. и биохим., Ереван, 1934; Физиолог. журн. СССР, 24, 1938; Невропат. и психиатр., 9, 1941.
 Бехтерев В. М. Основы учения о функциях мозга, № 6, 1906.
 Бехтерев и Миславский, Арх. психиатр., невролог. и суд. психиатр., 72, 1888.
 Быков К. М. Арх. биол. наук, 54, № 2, 1939; Кора головного мозга и внутренние органы. 1944.
 Данилевский В. Я. Исследования физиологии головного мозга. 1876.
 Карамян А. И., Тр. Инст. мозга им. Бехтерева, 77, 1939.
 Осипов В. П. О сокращениях желудка, кишек и мочевого пузыря в течение падучих приступов. 1893.
 Пинес Л. Я. Краткий курс лекций по вегетативным центрам. 1940.
 Bastian H. C., 1875. Цит. по M. Kennard.
 Bochefontaine, 1876. Цит. по Бехтереву, 1906.
 Dusser de Barenne u. F. Kleinknecht, Zschr. f. Biol., 82, 1924.
 Frankl-Hochwart u. Fröhlich, 1904. Цит. по Karplus.
 Fulton J. Physiology of the nervous system. 1938.

- Goltz F. Ueber die Verrichtungen des Grosshirns. 1881.
Gowers. Руководство к болезням нервной системы (русс. перевод). 2, 1896.
Hess, 1930. Цит. по Spiegel.
Jackson, 1876. Цит. по M. Kennard.
Karplus, Bumke's Handb., 2, 1937.
Kennard M., Bumke's Handb., 2, 1937.
Langworthy R. a. L. Colb, Bull. Hopkins Hosp., 56, 1935.
Lewandowsky u. Weber, Med. Klin., 2/, 1906.
Müller. Lebensnerven und Lebenstriebe. 1931.
Sheehan D., J. Physiol., 83, 1934.
Spiegel. Die Centren des autonomen Nervensystems. 1923.
Watts a. Fulton, New. Engl. J. Med., 210, 1934.
-

ВРЕМЕННЫЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫЕ ПОРОГИ ПРИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОМ РАЗДРАЖЕНИИ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА¹

Г. И. Мильштейн

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

Поступило 10 VI 1946

Если нанести два последовательных раздражения на участок кожи, то возникает ощущение одиночного или двойного толчка, в зависимости от величины промежутка времени между раздражениями.

При малых промежутках времени между раздражениями оба толчка сливаются, при достаточно больших промежутках времени раздражения воспринимаются, как два последовательных толчка.

Бронштейн (1946) показал, что эта разница в ощущениях зависит не только от промежутка времени, но и от локализации наносимых раздражений. На основании своих опытов Бронштейн сформулировал следующие положения: 1) чем меньше расстояние между точками приложения раздражений, тем больше должен быть временной интервал между ними для того, чтобы они оценивались, как наносимые одновременно; 2) если наносить раздражения в точки, расположенные на поверхностях, имеющих друг с другом функциональную связь, то получается реакция, почти не зависящая от расстояния этих точек друг от друга, т. е. при раздражении таких точек для ощущения двух неодновременных толчков требуется создание наибольших интервалов времени между раздражениями.

Целью настоящей работы является проверить, применимы ли эти закономерности к зрительному анализатору.

При нанесении электрического раздражения на область глаза появляется, как известно, своеобразное световое ощущение, именуемое фосфеном.

При одновременном раздражении каких-либо двух точек на веке, при условии, что оба раздражения следуют быстро друг за другом, ощущается одиночный фосфен, который локализуется не под одним из электродов, а где-то посередине между ними.

При увеличении промежутка времени между раздражениями появляется ощущение движущегося фосфена, который движется от одного электрода к другому. При дальнейшем увеличении промежутка времени между раздражениями отчетливо ощущаются два последовательно возникающих фосфена с локализацией под каждым из электродов. Тот минимальный интервал между раздражениями, при котором возникает раздвоение ощущений, мы называем временным дифференцировочным порогом. Если

¹ Доложено на заседании Ленинградского общества физиологов им. И. М. Сеченова 28 V 1946.

наносить два электрических раздражения, то ощущение одиночного или двойного фосфена зависит от интервала времени между этими раздражениями. При малых промежутках времени между ними оба фосфена сливаются, а при промежутках, превышающих временной дифференцировочный порог, оба фосфена воспринимаются последовательно.

Зависит ли эта разница в ощущениях от локализации наносимых раздражений? И если зависит, то имеет ли значение функциональная связь точек, которые подвергаются раздражению, или дело заключается лишь в их чисто пространственном удалении друг от друга?

Ответу на эти вопросы посвящено настоящее исследование.

Исходным моментом служило то, что при раздражении области глаза током пороговой или близкой к пороговой силы, как это показали Волохов, Гершуни, Дымшиц, Загорулько и Лебединский (1935), а также Вишневский (1939) и Акимочкина (1940), возбуждение первично возникает в волокнах зрительного нерва, минуя рецептор.

МЕТОДИКА

Установка, с помощью которой производились опыты, представлена на рис. 1. Особенность этой установки состояла в том, что она позволяла наносить раздражение с помощью глазных электродов через определенные, произвольно выбираемые, промежутки времени. Ток от своего источника шел к вращающемуся барабану, покры-

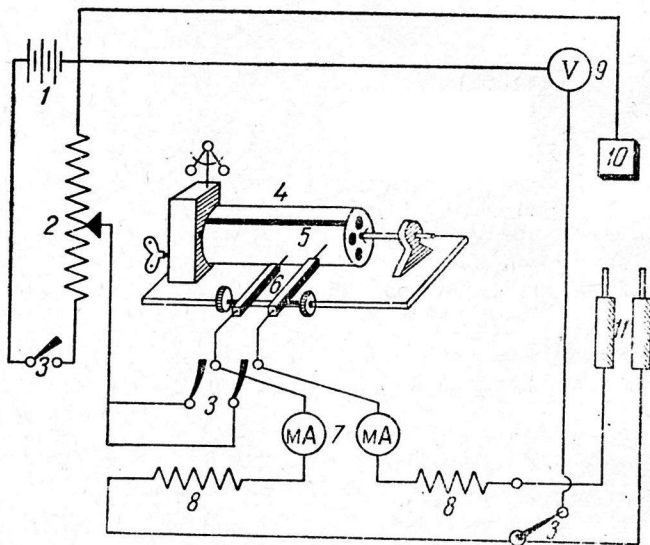


Рис. 1. Схема установки.

1 — источник тока; 2 — потенциометр; 3 — ключ; 4 — вращающийся барабан; 5 — дефект изоляции; 6 — контакты с кремальерами; 7 — миллиамперметр; 8 — реостат; 9 — вольтметр; 10 — индифферентный электрод; 11 — глазные электроды.

тому изолирующим слоем. Изоляция барабана в одном месте имела дефект, к которому подходили два скользящих контакта, помещенные на штативах с кремальерами; вращая последние, можно было создавать произвольные временные интервалы между соприкосновением одного и другого контактов с неизолированным участком барабана. Барабан во время опытов всегда работал на полном заводе и вращался со скоростью 26 см/сек., т. е. при расстоянии между скользящими контактами в 1 мм промежуток времени между раздражениями равнялся 3,81 сигмы. Глазные электроды, которыми мы пользовались, представляли собой платиновые проводки, обернутые несколькими слоями фильтровальной бумаги. Электроды помещались на подвижном штативе, что позволяло устанавливать их на различных расстояниях друг от друга. Глазные электроды, так же как и индифферентный электрод, перед употреблением смачивались физиологическим раствором.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Во всех опытах электроды располагались для нанесения раздражения в двух из четырех определенных точек (рис. 2).

При всех измерениях точка 1 оставалась постоянной, а остальные точки чередовались. Из этих точек 1-я и 4-я брались нами как наиболее отдаленные друг от друга, 1-я и 2-я — как наиболее близкие и, наконец, 1-я и 3-я — как точки, при которых, как можно было предполагать, раздражаются волокна зрительного нерва, идущие от идентичных половин сетчаток, т. е. именно те волокна, которые после перекреста в хиазме идут в одно полушарие.

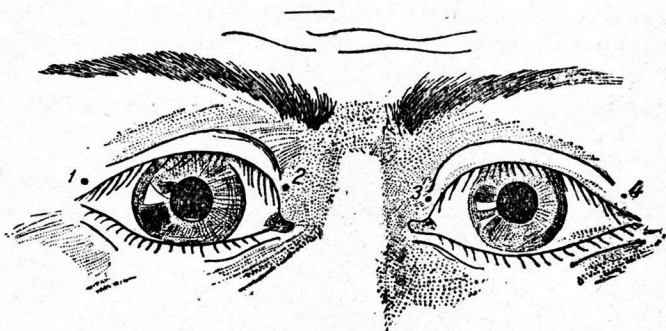


Рис. 2. Точки нанесения раздражений.

1 — темпоральная точка правого глаза; 2 — назальная точка правого глаза; 3 — назальная точка левого глаза; 4 — темпоральная точка левого глаза.

Рассмотрим вначале соотношения, которые получились для двух наиболее близких (1 и 2) и для наиболее далеких (1 и 4) точек.

Результаты этих опытов приведены в табл. 1.

Таблица 1

№ опытов	Даты и время опытов	Фамилии испытуемых	Промежуток времени (в сигмах), при котором оба фосфена оцениваются как возникающие неодновременно	
			для точек 1 и 2	для точек 1 и 4
1	17 I 1945, 13 ч. 00 м. — 13 ч. 30 м.	Ч—к	57.7	26.9
2	18 I 1945, 17 ч. 30 м. — 18 ч. 00 м.	П—в	57.7	50.0
3	20 I 1945, 12 ч. 00 м. — 12 ч. 30 м.	Ф—ко	46.1	15.0
4	23 I 1945, 12 ч. 30 м. — 13 ч. 00 м.	М—ч	15.0	11.5
5	24 I 1945, 16 ч. 30 м. — 17 ч. 00 м.	Р—н	46.1	19.2
6	25 I 1945, 13 ч. 00 м. — 13 ч. 30 м.	М—н	42.3	30.0
7	7 II 1945, 15 ч. 00 м. — 16 ч. 30 м.	А—в	80.8	57.7
8	6 II 1945, 12 ч. 00 м. — 12 ч. 30 м.	О—в	111.1	84.6
10	12 II 1945, 12 ч. 00 м. — 12 ч. 40 м.	Ф—с	57.7	50.0
11	12 II 1945, 13 ч. 40 м. — 14 ч. 00 м.	Н—в	57.7	46.1

Во всех опытах, приведенных в табл. 1, обнаружена одна и та же закономерность: чем меньше расстояние между точками приложения

раздражений, тем большим должен быть временной интервал между ними для того, чтобы возникающие фосфены оценивались как неодновременные.

Показатели у разных лиц обнаруживают значительные индивидуальные колебания в абсолютных цифрах, но общая закономерность остается неизменной.

Так как результаты этих опытов вполне аналогичны результатам опытов Бронштейна на кожном анализаторе, то и в нашем случае показанную закономерность можно было бы предположительно объяснить тем, что возникающий в определенном пункте коры при раздражении зрительного нерва процесс возбуждения индуцирует торможение других пунктов коры и что чем ближе расположены эти пункты к возбуждаемому участку, тем дольше сохраняют они состояние пониженной возбудимости.

Если при раздражении кожного анализатора обращалось внимание на расположение раздражаемых точек на поверхности кожи, то при исследовании зрительного анализатора может иметь значение взаиморасположение проекций волокон зрительного нерва в коре, в которой проекция идентичных полей сетчаток располагаются ближе друг к другу, чем проекции диспаратных полей.

С этой точки зрения представляется интересным сопоставить вышеуказанные данные с результатами, полученными при раздражении волокон, идущих от идентичных полей сетчаток (точки 1 и 3).

Результаты такого сравнения приведены в табл. 2.

Таблица 2

№№ опытов	Даты и время опытов	Фамилии испытуемых	Промежуток времени (в сигмах), при котором оба фосфена оцениваются как возникающие неодновременно		
			для точек 1 и 2	для точек 1 и 3	для точек 1 и 4
1	17 I 1945, 13 ч. 00 м. — 13 ч. 30 м.	Ч—к	57.7	69.2	26.9
2	18 I 1945, 17 ч. 30 м. — 18 ч. 00 м.	П—в	57.7	76.8	50.0
3	20 I 1945, 12 ч. 00 м. — 12 ч. 30 м.	Ф—ко	46.1	57.7	15.0
4	23 I 1945, 12 ч. 30 м. — 13 ч. 00 м.	М—ч	15.0	30.0	11.5
5	24 I 1945, 16 ч. 30 м. — 17 ч. 00 м.	Р—н	46.1	57.7	19.2
6	25 I 1945, 13 ч. 00 м. — 13 ч. 30 м.	М—н	42.3	57.7	30.0
7	7 II 1945, 16 ч. 00 м. — 16 ч. 30 м.	А—в	80.8	84.6	57.7
8	6 II 1945, 12 ч. 00 м. — 12 ч. 30 м.	О—в	111.1	136.9	84.6
10	12 II 1945, 12 ч. 00 м. — 12 ч. 40 м.	Ф—с	57.7	84.6	50.0
11	12 II 1945, 13 ч. 40 м. — 14 ч. 00 м.	Н—в	57.7	65.4	46.1

Так как точка 3 расположена между точками 2 и 4, то, исходя из пространственной закономерности, можно было ожидать средние, по сравнению с двумя другими измерениями, цифры для промежутка времени, при котором оба фосфена воспринимаются как неодновременные.

Однако во всех случаях при приложении раздражений в точках 1 и 3 временной дифференцировочный порог был большим, чем при раздражении точек 1 и 2, хотя эти две последние точки и расположены ближе друг к другу.

Из этого можно сделать вывод, что временная дифференцировка связана не только с пространственными, но и с функциональными соотношениями, т. е. что функциональная близость раздражаемых точек равнозначна их пространственной близости.

Если думать, что результаты наших опытов зависят только от того, что на корковой проекции расположение точек не соответствует распо-

ложению раздражаемых точек, т. е., что проекции точек 1 и 3 расположены ближе друг к другу, чем проекции точек 1 и 2, то надо было бы полагать, что полученные соотношения являются постоянными, врожденными.

Естественно, что полученные данные поставили перед нами вопрос о том, каковы же аналогичные соотношения у лиц с нарушенными функциональными связями между глазами.

Для ответа на этот вопрос мы использовали лиц с врожденным содружественным косоглазием, у которых, как известно, нарушено нормальное бинокулярное зрение, и поэтому, как можно предполагать, точки 1 и 3 не являются функционально связанными.

Но прежде чем изложить результаты данных опытов, приведем результаты опытов на здоровых людях, у которых во время опыта взгляд был скошен в ту или другую сторону.

Опыты эти отличаются от предыдущих лишь тем, что испытуемому во время опыта было предложено фиксировать взглядом цветную точку, стоявшую влево или вправо от него.

Результаты таких опытов показаны в табл. 3.

Таблица 3

№№ опытов	Даты и время опытов	Фамилии испытуемых	Промежутки времени (в сигмах), при котором оба фосфена оцениваются как возникающие неодновременно			Положение фиксации точки
			для точек 1 и 2	для точек 1 и 3	для точек 1 и 4	
7	7 II 1945,	А—в	80,8	84,6	57,7	Прямо
16	16 ч. 00 м.—16 ч. 15 м. . .					
	7 II 1945,	О—в	88,4	96,1	84,6	Влево
	16 ч. 15 м.—16 ч. 30 м. . .					
8	6 II 1945,	Ф—о	111,1	136,9	84,8	Прямо
*17	12 ч. 00 м.—12 ч. 15 м. . .					
	6 II 1945,	Н—в	136,9	173,3	136,9	Влево
	12 ч. 15 м.—12 ч. 30 м. . .					
10	12 II 1945,	Н—в	57,7	84,6	50,0	Прямо
	12 ч. 00 м.—12 ч. 15 м. . .					
18	12 II 1945,	Ф—о	65,4	123,3	57,7	Влево
	12 ч. 15 м.—12 ч. 25 м. . .					
19	12 II 1945,	Н—в	92,3	107,7	76,9	Вправо
	12 ч. 25 м.—12 ч. 40 м. . .					
11	12 II 1945,	Н—в	57,7	65,4	46,1	Прямо
	13 ч. 40 м.—13 ч. 55 м. . .					
20	12 II 1945,	Н—в	65,4	73,3	57,7	Влево
	1 ч. 55 м.—14 ч. 10 м. . .					
21	12 II 1945,	Н—в	65,4	73,3	57,3	Вправо
	14 ч. 10 м.—14 ч. 20 м. . .					

Из приведенных в табл. 3 данных ясно, что при сохранении бинокулярного зрения при измененном направлении взгляда отмеченная закономерность полностью сохраняется, т. е. промежутки времени, нужный для того, чтобы фосфены определялись как неодновременные, везде больше при локализации раздражений в точках 1 и 3, чем в точках 1 и 2, и этот промежуток времени—наименьший при раздражении точек 1 и 4.

Увеличение же абсолютных цифр при скошенном взгляде, по сравнению с прямым, можно отнести к более трудным условиям наблюдения.

В табл. 4 приведены данные, полученные в опытах на больных с содружественным косоглазием.

Таблица 4

№№ опытов	Даты и время опытов	Фамилии испытуемых	Диагноз	Угол косоглазия по шкале Maddox	VisD	VisS	Промежуток времени (в сигмах), при котором оба фосфена оцениваются как возникающие неодновременно		
							для точек 1 и 2	для точек 1 и 3	для точек 1 и 4
9	7 II 1945, 10 ч. 30 м. — 11 ч. 20 м.	Ш—в	Содружественное косоглазие правого глаза	40°	0.1	0.3	84.6	84.6	69.2
12	14 III 1945, 12 ч. 00 м. — 12 ч. 40 м.	З—ий	Содружественное косоглазие правого глаза	20°	0.3	0.7	65.0	26.9	19.2
14	20 IV 1945, 12 ч. 50 м. — 13 ч. 40 м.	К—на	Содружественное косоглазие правого глаза	15°	0.3	0.1	157.4	123.1	107.4
22	16 V 1945, 10 ч. 40 м. — 11 ч. 10 м.	М—ва	Содружественное косоглазие правого глаза	30°	0.3	1.0	100.0	80.8	57.7
23	16 II 1945, 11 ч. 15 м. — 11 ч. 45 м.	С—ва	Содружественное косоглазие левого глаза	30°	0.9	1.0	76.9	57.7	46.1

Как видно из табл. 4, при отсутствии бинокулярного зрения, т. е. при отсутствии функциональных связей между точками, имеет значение лишь удаление их друг от друга: чем меньше расстояние между раздражаемыми точками, тем больше должен быть временной интервал между раздражениями, чтобы возникающие фосфены расценивались как неодновременные.

Если так обстоит дело у лиц с врожденным отсутствием бинокулярного зрения, то как же меняются эти соотношения у них после соответствующей операции, т. е. при восстановлении нормальных функциональных связей?

С этой целью были проведены опыты на четырех больных, оперированных по поводу косоглазия в клинике проф. Б. А. Поляка, которому мы приносим благодарность за предоставленную возможность исследовать больных его клиники и пользоваться их историями болезни.

Приводим некоторые данные об этих больных, почерпнутые из историй болезни:

Т-ва А. Д. Диагноз: содружественное косоглазие левого глаза. Vis D = 1.0, Vis S = 0.8. Угол косоглазия по шкале Maddox 40°. В клинике проделана операция. Оперативное вмешательство заключалось в том, что под местной анестезией была

произведена тенотомия внутренней прямой мышцы и тенорафия наружной прямой мышцы. После операции прошло 3 месяца. Эффект, по мнению проф. Поляк, хороший.

Р-в П. С. Диагноз: содружественное косоглазие левого глаза. $\text{Vis D} = 0.7$, $\text{Vis S} = 0.1$. Угол косоглазия по шкале Maddox 45° . Операция: под местной анестезией была произведена тенотомия внутренней прямой мышцы и тенорафия наружной прямой мышцы. После операции прошло 2 месяца. Эффект хороший.

С-ва Г. С. Диагноз: содружественное косоглазие левого глаза. Угол косоглазия 30° . $\text{Vis D} = 0.9$, $\text{Vis S} = 1.0$ (данные до операции см. табл. 4, опыт 23). Операция с хорошим эффектом была произведена за 12 дней до опыта.

М-ва А. А. Диагноз: содружественное косоглазие правого глаза. Угол косоглазия 30° . $\text{Vis D} = 0.3$, $\text{Vis S} = 1.0$ (данные до операции см. табл. 4, опыт 22). Опыт произведен через 12 дней после операции, давшей хороший эффект.

Результаты опытов, проведенных на этих больных, показаны в табл. 5.

Соотношение полученных величин полностью отвечает закономерности, отмеченной в опытах на людях с нормальным бинокулярным зрением.

Таблица 5

№ опытов	Даты и время опытов	Фамилии испытуемых	Промежуток времени (в сигмах), при котором оба фосфена оцениваются как возникающие одновременно		
			для точек 1 и 2	для точек 1 и 3	для точек 1 и 4
13	20 IV 1945, 12 ч. 00 м. — 12 ч. 50 м.	Р—в	76.9	138.5	50.0
15	20 IV 1945, 13 ч. 40 м. — 14 ч. 40 м.	Т—ва	38.4	48.6	19.2
24	28 V 1945, 14 ч. 30 м. — 15 ч. 30 м.	С—ва	96.0	134.4	38.4
25	28 V 1945, 15 ч. 30 м. — 16 ч. 15 м.	М—ва	88.3	142.1	57.6

Полученные данные свидетельствуют о том, что выявленное соотношение порогов не может быть объяснено близостью корковых проекций раздражаемых волокон зрительного нерва и что оно зависит от наличия проторенных функциональных путей между корковыми клетками проекций соответствующих рецепторных групп.

ВЫВОДЫ

1. Временные дифференцировочные пороги при электрическом раздражении зрительного анализатора определяются не только локализацией раздражаемых волокон зрительного нерва, но и их функциональными взаимоотношениями. Наличие функциональной связи между ними является фактором, затрудняющим временную дифференцировку.

2. При отсутствии бинокулярного зрения и, следовательно, функциональной связи между раздражаемыми волокнами, временные дифференцировочные пороги при электрическом раздражении зависят лишь от пространственного удаления этих волокон друг от друга.

3. У лиц, которым была произведена операция, восстановившая их бинокулярное зрение, соотношение величин порогов оказалось однозначным с тем, которое наблюдалось у здоровых. Следовательно, восстановление функциональной связи нервных элементов в зрительном анализаторе ведет к затруднению временной дифференцировки.

4. Весьма вероятно, что измерение временных дифференцировочных порогов может явиться одним из методов исследования функциональных связей между элементами зрительной афферентной системы.

ЛИТЕРАТУРА

- Акимочкина В. А., Физиолог. журн. СССР, 28, 104, 1940.
Бронштейн А. И., Физиолог. журн. СССР, 32, № 3, 1946.
Вишневский Н. А., Вестн. офтальмолог., 15, 1939.
Волохов А. А., Г. В. Гершун, А. А. Дымшиц, Л. Т. Загорюлько и
А. В. Лебединский, Сов. вестн. офтальмолог., 6, 1935.
-

О НЕКОТОРЫХ МЕТОДАХ ИЗУЧЕНИЯ ЭВОЛЮЦИИ ФУНКЦИЙ
В ОНТОГЕНЕЗЕ¹

А. М. Алексанян

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

Поступило 2 VIII 1946

Одним из основных выводов учения об эволюции функций является признание положения, что отдельные функциональные проявления, возникнув на каком-либо определенном этапе филогенеза, в процессе дальнейшей эволюции организма не исчезают бесследно, а продолжают сохраняться иногда в преформированном виде, подчиняясь новым функциональным формам, или как их составная часть.

Это положение получило свое подтверждение в случаях, в которых, благодаря эксперименту или болезненным процессам, имело место расстройство более поздних функциональных наслоений или создавались условия, препятствующие их проявлению, и тогда наружу всплывали более древние и более консервативные формы поведения.

Ограничусь несколькими примерами:

1) по мнению Л. А. Орбели, возникновение двигательных нервов в истории организма сопровождается угнетением или, точнее выражаясь, снятием более примитивной — химической — формы регуляции деятельности двигательного аппарата; и, действительно, было найдено, что скелетная мышца, потерявшая двигательную иннервацию, становится более чувствительной к химическим агентам;

2) больной с локализацией патологического процесса в коре головного мозга часто принимал характерную для него позу, при которой обе руки, при зажатых в кулак кистях, вытягивались вперед, а голова отклонялась направо; позже было выяснено, что до заболевания больной работал конным милиционером и принимаемая им поза является типичной для всадника.

В последнем примере, в отличие от предыдущего, речь идет не о выявлении филогенетически древних форм деятельности, а о поведении, выработанном в течение индивидуальной жизни. Важно отметить, что и здесь, после снятия патологическим процессом высших сознательных форм поведения, всплывают наружу более прочные, более натренированные и закрепленные формы поведения, которые, в обычных условиях, при неадекватных ситуациях, заторможены и упрятаны.

Я позволю себе напомнить об исследованиях Асратяна (1938), которые по существу приводят нас к аналогичным выводам. Нарушая целостность того или иного участка нервной системы, Асратян добивался расстрой-

¹ Доложено на Научной сессии Института эволюционной физиологии и патологии в. н. д. им. акад. И. П. Павлова, посвященной двадцатилетию Института, 8 VII 1946.

ства двигательной функции у животных. По прошествии определенного срока, когда двигательные расстройства компенсировались, у этих же животных он удалял кору больших полушарий и при этом обнаруживал, что характерные расстройства, наблюдавшиеся им до удаления коры мозга, вновь восстанавливались. Такие же результаты получил Luciani (1893) в отношении компенсированных мозжечковых двигательных расстройств.

Следовательно, в этих опытах кора являлась носителем новых форм поведения, более приспособленных к условиям существования организма. Совершенно очевидно, что эти новые формы поведения не могли бы быть осуществлены, если бы прежние функциональные отношения не были бы угнетены или подчинены им.

После этих предварительных замечаний, количество которых можно было бы сильно увеличить, перехожу к изложению данных, которые могут быть приведены в качестве доказательств положений, высказанных мною выше.

Описываемые в настоящей работе опыты были предприняты мною в связи с одним спорным вопросом, существующим в физиологии мозжечка. Речь идет об участии коры мозжечка в явлениях мозжечковой двигательной инкоординации. Одни авторы (например Holmes, 1939), считают, что удаление коркового слоя полушарий мозжечка вызывает характерные нарушения двигательной функции на более или менее длительный срок, хотя и менее длительный, чем это наблюдается при удалении червя или ядер мозжечка. Другие авторы (Keller, Roy и Chase, 1937) считают, что удаление всей коры полушария или даже коры и боковых ядер мозжечка у собак и обезьян вызывает кратковременное расстройство движений, длящееся не более трех суток. Авторы пришли к выводу, что неocerebellum вообще мало повинен в двигательных нарушениях. Этот вывод показался мне мало вероятным, и я решил выяснить, не в том ли причина такой малой эффективности коры мозжечка, что расстройства, вызываемые ее удалением, быстрее и совершеннее компенсируются.

Для проверки этого положения необходимо было каким-то образом выключить или, по крайней мере, расстроить нормальную деятельность компенсаторного механизма. Для достижения этой цели в первых своих опытах я остановился, по ряду причин, на отравлении животных стрихнином.

Опыты проводились таким образом, что у кошек производилось локальное удаление одного (правого) полушария мозжечка. У одной кошки, оперированной таким образом, оказались расстроены только движения правой передней конечности, у другой — расстроились движения конечностей правой стороны. Эти расстройства, особенно резко выраженные в первые дни после операции, впоследствии быстро сглаживались. После полной или почти полной компенсации нарушений кошкам вводился стрихнин в дозах 0.1—0.2 мг на 1 кг веса. Наблюдения показали, что несудорожные дозы стрихнина в значительной степени восстанавливают или усиливают двигательную инкоординацию. Так, при звуковых раздражениях, когда отравленная кошка подпрыгивает вверх, передняя конечность всегда первой отрывается от пола. При приземлении она не сразу ставится на пол, а, коснувшись пола, тотчас же отскакивает вверх и совершает последовательный ряд затухающих по амплитуде движений, подобно мячу, до полной остановки. Таким образом, конечность оперированной стороны после отравления стрихнином обнаруживает характерную для безмозжечковых животных гиперактивность. Об этом свидетельствует также тот факт, что, когда кошка спокойно сидит, оперированная конечность часто поднимается и опускается, причем иногда

эти движения совершаются ритмически и длительное время без какого-либо видимого повода. Точно так же при прыжках со стула на пол или с пола на стул оперированная конечность всегда первой отрывается от пола и первой ставится на пол. Все эти явления, характерные для животных с повреждением мозжечка, отсутствовали до отравления.

Особенно демонстративным было изменение реакции приземления. Если нормальную кошку бросить сверху на пол, то у нее можно наблюдать своеобразную реакцию — реакцию приземления. При этом конечности вытягиваются вниз, очевидно с тем, чтобы ослабить силу удара об пол. Наши кошки в этом отношении ничем не отличались от нормальных.

Иная картина наблюдается после отравления стрихнином: у кошки, брошенной вниз, вместо обычной экстензии, передняя конечность оперированной стороны сгибается в локтевом и плечевом суставах, переносится за среднюю линию и держится, примерно, возле уха противоположной стороны; передняя конечность здоровой стороны, наоборот, резко экстензируется вниз и внутрь и ложится на живот. Положение конечностей напоминает, таким образом, положение рук солдата, держащего винтовку „на караул“. В таком положении, не делая никаких попыток к исправлению его, кошка падает на пол и на бок, иногда сильно ударяясь головой об пол. Таким образом, реакция оказывается совершенно иной, чем у нормальных кошек.

Эти факты говорят о том, что: 1) удаление коры полушарий мозжечка не остается бесследным и после полной компенсации нарушенных движений; 2) скрытые дефекты нервной системы при определенных условиях вновь могут стать явными и что 3) путем определенных физиологических вмешательств мы можем выявить историю функциональных изменений, пережитых организмом в течение онтогенеза.

Далее, ряд опытов был проведен мною совместно с А. Г. Жиронкиным на морских свинках. Мы изучали влияние повышенного кислородного давления на двигательные расстройства, вызванные частичным удалением левого полушария мозжечка. Тотчас же после операции морские свинки обнаруживают характерные нарушения двигательной функции: тело изгибается с вогнутостью в правую сторону, голова отклонена вправо; в ряде случаев, наряду с этим, наблюдается также вращение головы и туловища вправо. Морская свинка, подброшенная сверху вниз, приземляется на пол с изгибом вправо, во время бега и ходьбы совершает маневренные движения в правую сторону и, наконец, в особо выраженных случаях свинки совершают ряд вращательных движений в правую сторону.

Все эти реакции, которые у собак наблюдаются в течение нескольких дней после операции, Luciani (1893) охарактеризовал как динамические явления. Однако у морских свинок, согласно имеющимся наблюдениям, динамические явления, так же как и вся мозжечковая инкоординация, длятся недолго.

В наших опытах мы имели случаи, когда уже через несколько часов после операции описанные двигательные нарушения сглаживались или, по меньшей мере, сильно ослаблялись, что в значительной степени зависело от размеров и от локализации удаляемых участков. Помещая оперированных морских свинок в чистую кислородную среду под давлением 6—6,5 абс. атмосфер, нам удалось обнаружить, что в первой стадии кислородного отравления описанные нами расстройства вновь приобретают прежнюю силу. В ряде случаев у свинок, которые до кислородного отравления не обнаруживали крайних форм динамических явлений (вращения вокруг продольной оси тела), после отравления кислородом можно было наблюдать целую серию приступов вращательных движений.

Чтобы быть более уверенным в полученных данных, мы поставили два опыта на животных, у которых нарушения были полностью компенсированы. У одного годовытного животного уже на 7-й день после операции нельзя было обнаружить каких-либо результатов операции. Поставив, спустя еще 14 дней, опыт над этой морской свинкой, мы смогли убедиться в том, что, несмотря на полную компенсацию двигательных расстройств, под влиянием кислородного отравления вновь выступили все те дефекты движения, которые наблюдались в первые дни после операции. При этом в начале процесса декомпенсации появляются слабо выраженные признаки двигательных расстройств в том виде, в каком они наблюдались в последних стадиях компенсации, затем двигательные нарушения еще более усиливаются и, в конце-концов, появляется наиболее крайняя форма динамических явлений — вращение вокруг продольной оси тела в правую сторону.

Следует отметить, что только при оценке общей тенденции процесса декомпенсации можно говорить о постепенном переходе от слабо выраженных форм динамических явлений к крайним формам. На самом же деле такого плавного перехода нет. Когда начинают появляться нарушения позы и ходьбы, то они часто перемежаются как с нормальной ходьбой и позой животного, так и с отдельными приступами резкого усиления расстройств и дальнейшего отклонения их от нормы. Эти наблюдения показывают нам, что во время процесса декомпенсации происходит борьба между двумя формами поведения — между еще господствующими, но уже ослабевающими вновь приобретенными функциональными отношениями и угнетенными, но усиливающимися прежними функциональными отношениями. Таким образом, по существу процесс декомпенсации протекает аналогично компенсаторному процессу, но только в обратном порядке и в гораздо более короткие сроки, так что в течение какого-нибудь получаса или часа перед нами развертывается вся картина пути функциональной эволюции животного.

Наконец, последний факт, на котором я позволю себе остановиться, был получен на безмозжечковых собаках, помещенных в условия пониженного барометрического давления. Для опытов были взяты 3 щенка одного и того же помета. У одного щенка — Серого — в трехдневном возрасте мною была произведена операция удаления правого полушария мозжечка. У второго щенка — Черного — тоже в трехдневном возрасте был удален весь мозжечок. Третий щенок был оставлен в качестве контрольного. Опыты были проведены на них, когда им было 6 месяцев. Щенок Черный с полным удалением мозжечка был глубоким инвалидом. Он мог пройти не более 15—20 шагов. Движения его были исключительно атактичными. Ходьба обычно заканчивалась в ускоренном темпе и завершалась падением вперед через голову. Наоборот Серый (щенок с правосторонним удалением мозжечка) уже в месячном возрасте начал ходить и в это время на конечностях правой стороны можно было наблюдать характерные двигательные нарушения — куриную походку, замедленность начала и конца движений, перекрещивание правой передней конечности. На задней конечности иногда можно было наблюдать либо чрезмерную экстензию, либо чрезмерную флексию. К моменту начала опытов, т. е. в 6-месячном возрасте, Серый прекрасно ходил и бегал и каких-либо признаков атаксии не обнаруживал, за исключением того, что правую переднюю лапу во время бега несколько больше вскидывал вверх. Однако и эту особенность можно было обнаружить только при внимательном наблюдении.

Для опытов все 3 щенка, после помещения их в барокамеру, „поднимались“ на высоту от 7 до 12000 м. Не останавливаясь на подробностях наших наблюдений, более детально описанных в другом месте (Алекса-

нян, 1946), должен отметить лишь, что в смысле сроков наступления изменений в дыхательной функции, начала судорожных движений и вегетативных расстройств, безмозжечковые щенята заметно отличались от контрольного щенка. Так как у Черного и до подъема на высоту движения отличались чрезвычайной инкоординированностью, то тем более трудно описать их нарушения на высоте. Остановлюсь на поведении Серого.

На больших высотах с наступлением кислородного голодания, при сидячем положении Серого правая передняя конечность очень часто отводилась в сторону и экстензировалась больше, чем левая конечность. При стоянии эта же конечность нередко начинала скользить по полу в сторону, до тех пор пока Серый не начинал падать. После выправления положения, движение скольжения вновь повторялось. Во время ходьбы на правой передней лапе можно было наблюдать некоторое усиление куриной походки. Задняя правая конечность во время ходьбы и стояния подкашивалась так, что иногда вся задняя половина тела падала в правую сторону. Наряду с этим, на задней правой конечности отмечается выраженная куриная походка: она с трудом отрывается от пола, сгибается больше, чем обычно и как-то по-особому, сверху, ставится на пол. Конец движения также замедлен. Временами во время ходьбы эта же конечность вытягивается назад, и животное останавливается, застывая в такой позе с вытянутой назад конечностью. Наконец, наступает момент, когда Серый все чаще экстензирует правую заднюю конечность и передвигает ее в таком вытянутом положении, не сгибая; при этом, не будучи в состоянии сразу сделать полный шаг, он передвигает ее рывками в несколько приемов. В этой стадии наблюдается еще одно расстройство — аномальное положение правой задней конечности и неспособность Серого своевременно исправлять его. Аномальное положение конечности выражалось в том, что во время ходьбы Серый ставил ее на пол тыльной стороной и волочил по полу в таком положении некоторое время, после чего наступало выправление положения конечности.

Я должен подчеркнуть, что это явление, описанное в свое время Luciani (1893), Lewandowsky (1907), Munk (1909) и др., хотя и очень часто наблюдается у безмозжечковых собак, у Серого до этого никогда не наблюдалось, быть может потому, что период явлений выключения и компенсации у Серого совпал с тем периодом его онтогенеза, когда он еще не мог ходить.

Следует еще раз напомнить, что расстройства, наблюдаемые на высоте и описанные мною как мозжечковые, наблюдались на конечностях стороны соименной удаленной половине мозжечка и отсутствовали на конечностях здоровой стороны.

Из этих опытов мы можем заключить, что, подобно стрихнинному и кислородному отравлению, гипоксические условия существования могут быть использованы как метод, при помощи которого компенсированные двигательные расстройства мозжечкового происхождения могут быть вновь выявлены.

Приведенные данные позволяют заключить, что функциональные нарушения, вызванные нанесением травмы центральной нервной системе в ранних стадиях онтогенеза, могут сохраняться в скрытом виде и не проявляться в течение неопределенно длительного периода времени до тех пор, пока организм не сталкивается с условиями существования, в которых, благодаря ослаблению компенсаторного механизма или относительному усилению деятельности дефектного рефлекторного аппарата или тому и другому одновременно, скрытые нарушения становятся явными.

Следовательно, на нашем материале мы могли подтвердить один из основных принципов эволюционной физиологии, именно, что при смене функций замещенные формы поведения не уничтожаются, а угнещаются и упрятываются. При этом весь ход течения декомпенсации и последующей компенсации показывает, что закрепленные двигательные формы поведения не исчезают сразу или по частям, уступая место новым реакциям. Между ними происходит борьба, в процессе которой берет верх то одна, то другая сторона, и на определенных стадиях процессов возврата к прежним функциям или восстановления новых функций можно наблюдать сложную картину явлений, когда имеющаяся в данный момент двигательная реакция вдруг уступает место то более старым, то более новым формам поведения.

Таким образом, явления декомпенсации и последующей компенсации позволяют нам установить имевшую место в прошлом смену форм поведения и поэтому могут быть использованы в качестве метода для изучения эволюции функций в онтогенезе, а, быть может, и в филогенезе.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексанян А. М. О функциях мозжечка. Дисс., Л., 1946.
 Асратян Э. А., Тр. Гос. Инст. по изуч. мозга им. В. М. Бехтерева, 11, 172, 1933.
 Holmes G., Brain, 62, I, 1, 1939.
 Keller A. D. R. S. Roy and W. P. Chase, Amer. J. Physiol., 118, № 4, 721, 1937.
 Lewandowsky M. Das Kleinhirn. Die Funktionen des zentralen Nervensystems; XI. Kapitel, 164, 1907.
 Luciani L. Das Kleinhirn. Leipzig, 1893.
 Munk M. Ueber die Funktionen von Hirn und Rückenmark. Gesammelte Mitteilungen. Berlin, 1909.
-

ОБ ИЗМЕНЕНИИ ФУНКЦИИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ РЕФЛЕКСАХ С КИШЕЧНИКА

П. П. Гончаров

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

Поступило 25 V 1946¹

При изучении рефлексов с внутренних органов (перикарда, эпикарда, желудочно-кишечного тракта и плевры) мы убедились, что интероцептивные влияния характеризуются большой диффузностью и весьма значительными сдвигами в деятельности других органов и систем организма. Особенно значительно изменялась функция сердечно-сосудистой системы и дыхания, моторная деятельность кишечника, тонус скелетной мускулатуры (Гончаров, 1936, 1941a, 1941b, 1945).

Изучением функциональных изменений слюнной железы мы занялись, исходя из того, что:

1) обнаружение функциональных сдвигов в деятельности железы явится новым убедительным доказательством наличия рефлекторных влияний со стороны кишечника и

2) уровень слюноотделения послужит хорошим показателем для оценки соотношения между безусловными интероцептивными влияниями и временными условными связями; „бесконечная область плодотворного исследования, вторая огромная часть физиологии нервной системы — нервной системы, главнейшим образом устанавливающей соотношения между организмом и окружающей средой“ (Павлов), была открыта именно при разработке вопросов слюноотделения.

Работ, имеющих непосредственное отношение к предмету наших исследований, сравнительно мало. Среди них специальный интерес представляют работы Hisada, К. М. Быкова и его сотрудников.

Hisada (1930) в острых и хронических опытах на собаках обнаружил, что раздувание желудка воздухом через канюлю, введенную в pyloricus, повышает слюноотделение в некоторых случаях в 8—10 раз.

При раздувании желудка теплым физиологическим раствором слюноотделение также повышалось. Аналогичные результаты автор получал и при раздувании пищевода. Повышение отделения слюны, по данным Hisada, шло параллельно с увеличением количества крови, протекающей через железу. Автор отмечает прямую зависимость между количеством отделяемой слюны и высотой давления в желудке. Опытами с перерезкой блуждающих нервов Hisada установил, что последние участвуют в проведении центростремительных импульсов с желудка при его раздувании.

Особое место в ряду исследований, посвященных изучению влияния интероцепции на секреторную деятельность пищеварительных желез,

¹ Предварительное сообщение поступило в редакцию в 1941 г. и не было напечатано по независящим от автора и редакции причинам.

занимают работы Быкова (1939, 1941, 1943), Ивановой (1935), Айрапетянца (1936), Гальперина (1937), Черниговского (1940) и др. Ими была доказана возможность развития условно-рефлекторных влияний с одних внутренних органов на деятельность других, в том числе желез пищеварительного тракта.

Настоящее исследование проведено на 4 собаках: Белке и Рыжику были наложены по две кишечные фистулы (по Thiry), Таксе и Волчку — по одной кишечной фистуле (по Thiry) и по одной фистуле слепой кишки; у всех собак был выведен наружу проток околоушной железы (по Глинскому.— Павлову).

В качестве пищевого раздражителя применялся хлеб, сухарный и мясной порошок. Раздражение кишки вызывалось раздуванием воздухом при помощи тонкостенного резинового баллончика, введенного в отрезок кишки и соединенного с резиновым баллоном (для нагнетания воздуха) и ртутным манометром (для измерения высоты давления в раздуваемом отрезке кишки).

В процессе наблюдений мы пользовались и другими раздражителями (электрический ток, тепло, холод); однако в данном сообщении приводятся только те факты, которые получены при раздражении раздуванием небольшого участка кишечной петли. Мы учитывали то, что раздувание является раздражителем, адекватным для полых органов, и сами постоянно убеждались в справедливости этого положения. В процессе развития и приспособления организма к окружающей среде дифференцирование нервных элементов шло в соответствии с природой постоянных воздействий на орган или ткань. Повидимому и развитие афферентных систем внутренних органов определялось, прежде всего, частотой воздействия того или иного агента на организм. Мы исходили из того факта, что барорецепторы в кишечной трубке представлены весьма мощно.

Все наши наблюдения можно разделить на две серии.

В первой из них собаке, находившейся в станке, давался пищевой раздражитель (мясной или сухарный порошок); обычно собака съедала его в течение 30—40 сек.; слюна собиралась за $1\frac{1}{2}$ мин., включая и время кормления. После того как устанавливался определенный уровень слюноотделения на пищевой раздражитель в норме, давался тот же раздражитель в сочетании с раздуванием кишки. В одних случаях раздувание предшествовало кормлению (начиналось за 10 сек. до кормления), в других случаях оно начиналось одновременно с началом кормления и производилось по возможности незаметно для животного. Собранный слюна подвергалась исследованию на содержание воды, органических веществ и золы.

Во второй серии опытов у двух собак (Волчок и Рыжик) был выработан положительный условный рефлекс на метроном. После выработки условного рефлекса собаке давался пищевой раздражитель (сухарный или мясной порошок) в сочетании со стуком метронома.

После нескольких таких проб давался только условный раздражитель в сочетании с раздуванием (кормление $\frac{1}{2}$ мин., стук метронома 1 мин., слюна собиралась за $1\frac{1}{2}$ мин.).

После того как нами были получены убедительные данные, свидетельствующие о наличии прямых влияний с кишечника на центральную нервную систему и с центральной нервной системы на слюнную железу, околоушная слюнная железа денервировалась (путем разрушения волокон яacobsonова нерва в барабанной полости).¹ Слюноотделение денервированной железы вызывалось пилокарпином.

¹ Операция была выполнена совместно с В. М. Короповым по его методу.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

В первой серии наблюдений изучалось влияние висцеральных рефлексов на слюноотделение, вызванное пищевым раздражителем.

Общая реакция животных на раздражение была различной, и это различие определялось не только интенсивностью раздражения, но и индивидуальными особенностями животного; однако результаты, полученные в опытах на всех четырех животных, были качественно однотипны.

Характеризуя общее состояние животного, необходимо указать, что при раздражении кишки собака меняет положение, опускает голову или поворачивает ее в сторону, иногда становится агрессивной, менее живо или совсем не реагирует на зов, дачу пищи, а в ряде случаев отказывается от нее вовсе. При повышении давления обнаруживается беспокойство животного, попытка его освободиться от лямок; возбуждение

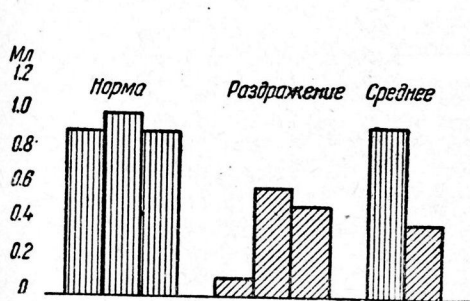


Рис. 1. Собака Такса. Опыт № 4, 5 II 1940. Отделение слюны (в мл за $1\frac{1}{2}$ мин.) на пищевой раздражитель (сухарный порошок) в норме и при раздувании кишки (давление в кишке = 50 мм Hg).

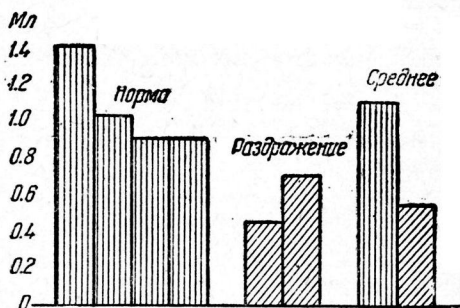


Рис. 2. Собака Волчок. Опыт № 10, 5 II 1940. Отделение слюны (в мл за $1\frac{1}{2}$ мин.) на пищевой раздражитель (мясной порошок) в норме и при раздувании кишки (давление в кишке = 40 мм Hg).

чередуются с периодами угнетения, подавленности; в некоторых случаях наблюдались рвотные движения и даже рвота (при давлении в кишке, равном 60—70 мм Hg). Видимые изменения в поведении животного наступают не сразу, а только тогда, когда уже удастся отметить совершенно отчетливые изменения со стороны дыхания, сердечной деятельности, моторной деятельности кишечника и пр. Эти последние изменения обнаруживаются уже при давлении в кишечной петле, равном 20—30 мм Hg.

Все опыты, за очень редким исключением, убедительно свидетельствуют о том, что рефлекторные влияния со стороны кишечника сказываются в весьма резкой степени на секреторной функции слюнных желез, именно — в подавляющем большинстве опытов резко угнетают (рис. 1 и 2).

Это одинаково закономерно выступает у всех собак, независимо от типа животных, характера пищевого раздражителя (хлеб, сухарный порошок, мясной порошок) и от того, какая кишка раздувается; следует заметить, однако, что общие явления были всегда более значительны при раздувании слепой кишки. Результат был более резким в тех случаях, когда раздражение кишки раздуванием предшествовало кормлению (производилось за 15 сек. до кормления). В некоторых опытах раздражение, начатое одновременно с кормлением, приводило к уменьшению

секреции на 30—40%, в то время как раздражение, произведенное до начала кормления, часто приводило к снижению количества слюны в два и более раз (опыт № 4—Такса, опыты № 10—Волчок).

Одновременно с изменением количества слюны отмечены при раздражении кишки изменения и качественного состава слюны: увеличение процента сухого остатка за счет, главным образом, органических веществ. Увеличение процентного содержания минеральных веществ обнаружено только в 10% опытов; в 60% опытов найдено явное уменьшение минерального остатка.

Приведенные факты убедительно указывают на наличие определенных, мощных и качественно постоянных влияний со стороны кишечника на слюноотделение.

Диффузность этих безусловных висцеральных рефлексов, выявленная на примере слюноотделения, превосходит все то, что было об этом известно до сих пор.

У одной из собак при длительном сочетании отрицательного раздражителя (раздувание) с пищевым, отрицательный раздражитель сам по себе вызывал слюноотделение. Несколько раз, правда только при однократном изолированном воздействии, одно раздувание стимулировало слюноотделение. Количество слюны в этих случаях не превышало

0.3 мл за $1\frac{1}{2}$ мин. Факт этот любопытен как пример того, как один и тот же агент в различных условиях и при различном функциональном состоянии организма может вызывать противоположные эффекты. Являясь отрицательным раздражителем, подавляя секрецию в одних условиях, раздувание становится положительным фактором в других. Повидимому частое сочетание раздувания с безусловным пищевым раздражением (кормление) приводит к выработке положительного условного рефлекса на раздувание.

Здесь уместно будет напомнить, что результаты наших наблюдений отличны от результатов опытов подавляющего большинства авторов, изучавших реакцию слюнной железы на раздражение афферентных приборов. Правда, почти все авторы изучали особенности слюноотделения при воздействии на экстероцепторы. Но, как уже отмечалось ранее, некоторые авторы обнаруживали тот же самый эффект и при воздействии на интероцепторы (Hisada). Только И. П. Павлов констатировал, что при определенной силе раздражителя (электрический ток) раздражение чувствительных нервов приводило к угнетению слюноотделения, вызванного кураре и CO_2 .

Различия в результатах наблюдений у разных авторов могут быть объяснены, прежде всего, различиями в методике осуществления экспериментов и, в частности, в способе вызывания слюноотделения. В подавляющем большинстве случаев для стимулирования деятельности железистых клеток применялся пилокарпин; И. П. Павлов же изучал секрецию слюнной железы, наступавшую под влиянием кураре или CO_2 . Различные условия постановки опытов, естественно, не могли не приводить к разным конечным результатам. Мы должны отметить на основании собственных наблюдений, что слюноотделение, вызываемое пилокарпином, очень сильно отличается от слюноотделения, вызываемого пищевыми раздражителями. Степень снижения вызванной пилокарпином секреции слюны под влиянием раздражения кишки значительно меньше, чем степень снижения слюноотделения, вызванного пищевым раздражителем.

Отличие результатов наших опытов с раздражением кишки раздуванием от опытов, проведенных с раздражением различных афферентных нервов, может объясняться и специфичностью раздражения.

Раздувание является более адекватным раздражителем, чем электрический ток, которым обычно пользовались авторы в своих исследованиях.

Результаты наших опытов находятся в очевидном несоответствии с данными цитированных выше опытов Hisada.

Возможно также, что указанное различие в эффектах связано с различным характером интероцептивных импульсов с желудка и кишечника. Не входя здесь в подробное рассмотрение этого вопроса по существу, напомним только, что некоторые авторы и в частности Гальперин (1937), изучавший условно-рефлекторные влияния на слюноотделение с интероцепторов, уже обнаруживали различные эффекты при воздействии со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки.

Чем же определяется уровень деятельности желез и через какие физиологические образования осуществляется это мощное влияние на слюноотделение?

Ответ на этот вопрос представляет значительную трудность. Она вытекает, прежде всего, из весьма сложных иннервационных отношений как афферентной, так и эфферентной части рефлекторной дуги. Анализ состава полученной у собак слюны дает много оснований допустить, что мы имеем здесь дело преимущественно с симпатическими влияниями на железу. Как известно, еще Eckhard (1858) показал, что при раздражении симпатического нерва выделяется слюна более мутная, богатая органическими веществами.

Некоторыми авторами (Florovsky, 1917) была обнаружена зависимость между интенсивностью слюноотделения и активностью хромаффинной системы. Автор показал, что при денервации железы и последующем раздражении чувствительного нерва (седалищного, чревного, локтевого) секреторная деятельность железы повышалась. Это повышение секреции слюны Флоровский объяснял усилением функции надпочечников под влиянием болевого раздражения. Тот же результат был получен при раздражении периферического конца п. splanchnici и при интравенозной инъекции адреналина.

Хотя слюна, полученная в наших опытах, по своему составу была „симпатической“, однако по интенсивности слюноотделения мы имели дело с результатами, противоположными данным Флоровского. Раздражение интероцепторов кишки (несомненное вовлечение в процесс п. splanchnici) приводило к угнетению деятельности слюнной железы. Можно допустить, что при раздражении кишки раздуванием каких-либо сдвигов со стороны функции надпочечников не отмечается или адреналин, выделяясь в повышенном количестве, действует на нормальную железу иначе, чем на пилокарпинизированную.

Вторая серия опытов, как уже указывалось ранее, была посвящена изучению влияния висцеральных рефлексов с кишечника на условное слюноотделение.

Напомним, что сущность постановки опытов заключалась в одновременном сочетании (наслаивании) двух раздражений (условного и безусловного). У собаки вырабатывался условный рефлекс на звучание метронома (М-116). После того как рефлекс был в достаточной мере закреплен, последовательно изучался уровень слюноотделения при даче пищевого раздражителя (мясной или сахарный порошок) и применении условного раздражителя (метроном), а также при одновременном сочетании метронома и раздражения кишки раздуванием.

Эти опыты (свыше 50) показали, что, если на условное раздражение (звучание метронома), вызывающее отделение слюны, наслаивать раздражение кишки раздуванием, резко угнетается условное слюноотделение (рис. 3 и 4). Эффект оказывался столь значительным, что лишь в еди-

нических опыта мы получали 1—2 капли слюны, а в остальных опыта выделения слюны совершенно отсутствовало. Такое подавление слюно-

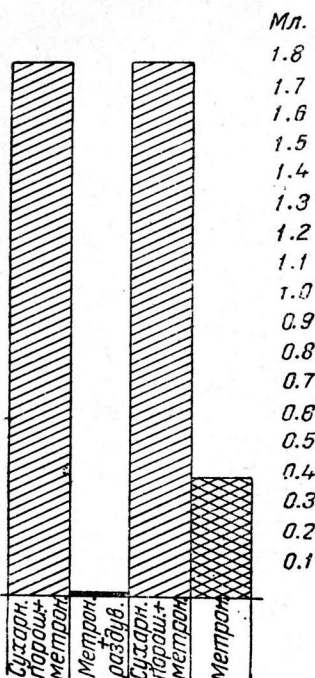


Рис. 3. Собака Рыжик. Опыт № 8, 14 VI 1940. Отделение слюны (в мл за $1\frac{1}{2}$ мин.) на безусловное и условное раздражение.

стимулирующих слюноотделение, и другие волокна, угнетающие слюноотделение. Пилокарпин блокирует эти волокна и тем самым исключает вовсе или значительно ослабляет импульсы, идущие со стороны кишечника.

Из приведенных в статье данных видно, что:

1) интероцептивные импульсы, исходящие из кишечника, оказывают резко выраженное тормозное влияние на секреторную функцию слюнной железы;

2) по своей силе и интенсивности интероцептивные импульсы способны подавить положительные условно-рефлекторные связи.

Положение, что „каждый пункт может быть соединен со столь ничтожным органом, как слюнная железа“, высказанное И. П. Павловым еще в 1906 г. в связи с изучением условных рефлексов, находит себе конкретное подтверждение и в исследованиях о безусловных рефлексах с внутренних органов.

При сочетании во времени двух безусловных пищевых рефлексов — с полости рта и с интероцепторов кишечника — доминирующим оказывается последний.

отделения, вызванного условным раздражением, могло произойти лишь при вовлечении в процесс коры головного мозга. Таким образом, эти опыты показали, что безусловные рефлексы с кишечника оказываются более мощными и как бы подавляют, блокируют условные связи; импульсы со стороны кишечника (тонкой и толстой кишки) восходят к коре головного мозга, вызывая значительные сдвиги в высшей нервной деятельности.

Повидимому уровень слюноотделения, использованный нами, как объективный критерий при оценке расстройств под влиянием интероцептивных импульсов со стороны кишечника, представляет лишь частный пример нарушений, возникающих под влиянием раздражения висцеральных органов. Опыты показывают, что процесс распространяется весьма широко, захватывая почти все органы и системы организма. Наиболее ярким примером такой диффузности реакции служит вовлечение в процесс высшей нервной деятельности.

Раздражение кишки раздуванием при деятельном состоянии слюнной железы, вызванном подкожным введением пилокарпина (1:1000, 4—5 мл), не дает такого значительного уменьшения слюноотделения (рис. 5). Очень возможно, что и к околоушной железе, так же как это находил Острогорский (1894) в отношении подчелюстной, подходят кроме нервов,

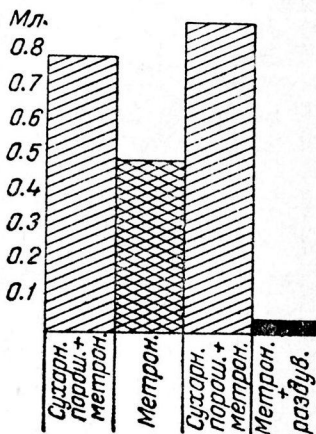


Рис. 4. Собака Рыжик. Опыт № 10, 17 VI 1940. Отделение слюны (в мл за $1\frac{1}{2}$ мин.) на безусловное и условное раздражение.

В обычных, нормальных условиях роль этих влияний повидимому не велика. Они сказываются особенно значительно, когда имеют место различные патологические нарушения, в том числе нарушения, сопровож-

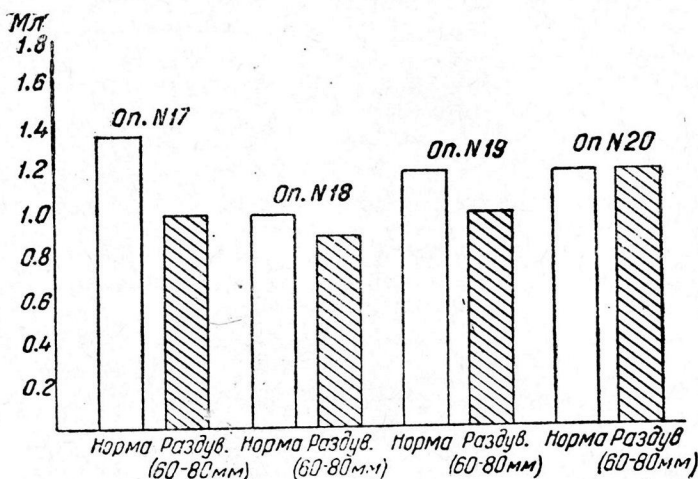


Рис. 5. Собака Волчок. Опыты №№ 17—20. Отделение слюны (в мл за 1½ мин.) при введении пилокарпина (4 мл — 1:1000) под кожу.

дающиеся вздутием кишечника и раздражением барорецепторов (например при метеоризме).

Не подлежит сомнению, что эти интероцептивные влияния с кишечника осуществляются рефлексным путем, с вовлечением в процесс коры головного мозга.

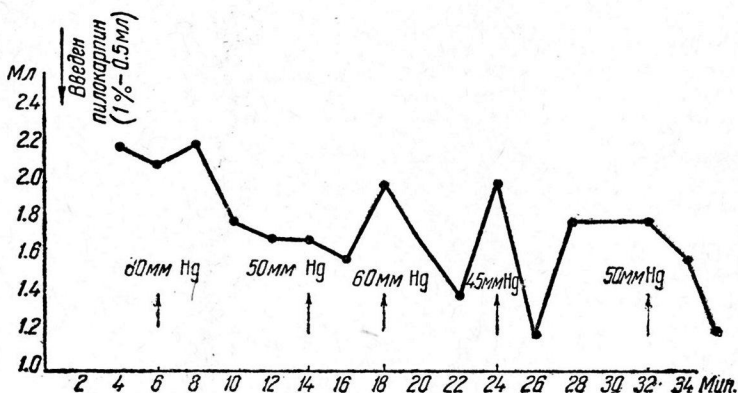


Рис. 6. Собака Рыжик. Опыт № 8, 11 II 1941. Отделение слюны из денервированной околоушной слюнной железы под влиянием пилокарпина. Стрелки — слюноотделение при раздражении кишки; цифры у стрелок — величина давления.

Одним из дополнительных подтверждений этого служит еще одна группа наблюдений, проведенных на собаке (Рыжик) с денервированной околоушной слюнной железой (перерезка яacobсонова нерва в барабанной полости). В этих опытах интенсивность слюноотделения, вызванного пилокарпином, почти не подавляется вовсе раздражением кишки,

а в отдельных случаях обнаруживается даже заметное увеличение секреции (рис. 6).

Эти факты, как мы полагаем, свидетельствуют о том, что импульс со стороны кишечника идет не прямо к железе (нервным или гуморальным путем), а через центральную нервную систему.

Если бы влияния со стороны кишечника шли, минуя центральную нервную систему, непосредственно к железе [гуморальным путем или по коротким нервным путям, как это допускает Гальперин (1937, 1938)], мы должны были бы получить, примерно, тот же результат, как и до денервации. Это же в равной мере относится и к возможности эндокринных влияний [секреция адреналина (Florovsky, 1917) или вазопрессина (Дионесов, 1936)]. Таким образом, кишечник в определенных условиях становится источником мощных нервных импульсов, которые способны глубоко сказываться на состоянии других висцеральных органов и центральной нервной системы. При этом создаются определенные ситуации, в которых господствующими становятся филогенетически более древние реакции, условные же связи, как образования более молодые, блокируются.

Нам кажется, что возможность таких расстройств рефлекторной природы весьма вероятна и в человеческой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Айрапетянц Э. Ш. и В. Л. Балакшина, Тр. Ленингр. общ. естествоисп., 1936.
 Быков К. М., Арх. биол. наук, 54, № 2, 1939; 67, № 1, 1941; Кора головного мозга и внутренние органы. М.—Л., 1943.
 Гальперин С. И. Значение интероцепции (чувствительности внутренних органов) в регуляторной роли высших отделов нервной системы. 1937; Арх. биол. наук, 50, № 1—2, 1938.
 Гончаров П. П. О тампонаде сердца. Изд. ВМА, 1936; Бюлл. экпер. биол. и мед., № 2, 1941a; Клин. медиц., 5, 1941b; О висцеральных рефлексх с кишечника. Изд. ВМА, 1945.
 Дионесов С. М., Физиол. журн. СССР, 20, № 3, 405 и № 5, 792, 1936.
 Иванова. Цит. по: Быков. Нервно-гуморальная регуляция в деятельности пищеварительного аппарата человека. Изд. ВИЭМ, 1935.
 Павлов И. П. Лекции о работе пищеварительных желез. 1926; Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. 1928; Полн. Собр. Тр., 7, 375, 1940.
 Острогорский С. А. Темный пункт в иннервации слюнных желез. Дисс., СПб., 1894.
 Черниговский В. Н. Афферентные системы внутренних органов. Изд. ВММА, 1943.
 Eckhard, Eckhard's Beiträge, 1. Abt., III, 51, 1858.
 Florovsky G. B., Bull. de l'Acad. Impér. des Sciences, 2, VI série, 1917.
 Hisada K., Pflüg. Arch., 224, 249, 1930.

СОСУДОДВИГАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ГИПЕРТЕРМИИ
ОРГАНИЗМА

О. А. Михалева

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

Поступило 25 III 1946

К выяснению вопроса об участии симпатической нервной системы в явлениях гипертермии у гомойотермных животных мы подходили, исходя из положения Л. А. Орбели о роли симпатической нервной системы в явлениях терморегуляции.

Орбели и Тонких (1938) показали, что после полной десимпатизации тепловой укол оказывается недействительным. Авторы считают, что симпатические нервные волокна представляют собой тот путь, по которому импульсы из гипоталамической области достигают очагов теплообразования.

Freund и Strasmann (1912), перерезая спинной мозг в грудной части и удаляя *gangl. stellatum*, не получили эффекта при тепловом уколе. Aronsohn и Sachs (1885), нанося уколы в различные участки головного мозга, не наблюдали изменений температуры тела, а наблюдали ее изменение только при воздействии на подкорковые узлы. На этом основании они полагают, что в подкорковой области имеются центры терморегуляции. К такому же заключению приходят Isenschmidt и Schnitzler (1914). Отношение *hypothalami* к явлениям теплоотдачи показали Karplus и Kreidl (1928). По их мнению, явления теплоотдачи находятся в зависимости от симпатических центров, расположенных в гипоталамической области. Попова (1940), изучавшая роль гипоталамической области в терморегуляции у взрослого и растущего организма, отрицает наличие специальных центров терморегуляции. Она полагает, что вся область *hypothalami* имеет отношение к этим явлениям.

На роль промежуточного мозга в явлениях терморегуляции указывают многие исследователи, и по этому вопросу существует обширная литература. Многие авторы стоят на точке зрения признания специальных терморегулирующих центров.

Нас не интересовал вопрос наличия или отсутствия специальных центров терморегуляции. Мы поставили себе целью выяснить состояние центральных образований симпатической иннервации в различные фазы перегревания организма под влиянием солнечно-теплового облучения. В связи с этим и представляют интерес упомянутые работы, где идет речь об отношении к теплообразованию высших отделов симпатической системы в промежуточном мозгу.

Для выяснения влияния высокой температуры на центральные нервные образования авторы или испытывали действие нагретой различными

способами крови, проходящей через сонные артерии, или пропускали жидкости разной температуры по стеклянным либо металлическим трубкам, введенным в мозг. Применяя последний способ, Barbour (1912) наблюдал максимальный эффект тогда, когда воздействию подвергался непосредственно серый бугор. В тех случаях, когда температура пропускаемой жидкости была ниже температуры тела, последняя повышалась и, наоборот, при более высокой температуре пропускаемой жидкости температура тела падала.

Суон (1874) при повышении температуры крови, притекающей к мозгу, до 48° наблюдал до перерезки блуждающих нервов уменьшение числа сердечных сокращений и падение кровяного давления. После перерезки этих нервов изменения сердечного ритма не наступало. Наоборот, Kahn (1904), повышая температуру крови в сонной артерии, наблюдал повышение кровяного давления, учащение сердцебиений и расширение кожных сосудов. Гугель-Морозова, Душко, Синельников и Файтельберг (1934), нагревая или охлаждая кровь, протекающую в сонных артериях, пришли к заключению, что изменение температуры крови, притекающей к мозгу, является специфическим раздражителем тепловых центров. В опытах этих авторов приток теплой крови к мозгу вызывал повышение температуры в ротовой полости, пускал в ход физическую терморегуляцию, вызывая ролупное и саливацию, увеличенное выделение угольной кислоты и другие явления. К сожалению, у авторов не имеется специальных указаний, учитывалась ли ими сино-каротидная зона, воспринимающая, как известно, не только прессоцептивные влияния, но и другие, как, например, температурные и химические влияния. Поэтому трудно представить себе, без учета рефлекторных влияний с сино-каротидной зоны, что только изменение температуры крови, притекающей к мозгу, является специфическим раздражителем центров.

Rothmann (1923) нашел, что длительное солнечное облучение приводит к снижению тонуса симпатической нервной системы. Блинова, Завалишина и Коштоянц (1934) на фоне нагревания животного до 42° (в искусственных условиях) наблюдали снижение, а затем и полное исчезновение реакции повышения кровяного давления в ответ на раздражение бедренного нерва и объясняли это явление угнетением тонуса вазоконстрикторов. Малицкая (1926) указывает, что вазоконстрикторы теплом угнетаются, поэтому возможно выявить действие вазодилататоров на плавательной перепонке слабо кураризованных лягушек. Повышение прессорного и снижение депрессорного рефлексов с каротидного синуса при кратковременном облучении собак на солнечной площадке наблюдал Данилов (1941).

Чтобы выяснить состояние высших отделов симпатической иннервации в промежуточном мозгу в условиях, когда организм находится в состоянии перегревания, мы взяли в качестве критерия реакцию вазомоторных центров на электрическое раздражение головного конца симпатического нерва. Попутно мы испытывали реакции на раздражение и центрального отрезка блуждающего нерва, отделенного от симпатического.

В отношении влияний головного конца симпатического нерва на сосудодвигательные реакции Крестовников и Савич (1928) и Савич и Сперанская-Степанова (1928, 1933), на основании своих экспериментальных данных, пришли к заключению, что раздражение симпатического нерва не дает обычного рефлекса, но изменяет общий тонус вазомоторных центров, как в сторону повышения его, так и в сторону понижения, благодаря воздействию на продолговатый мозг через посредство промежуточного мозга. Цитируемые авторы подчеркивают, что эти рефлексы — не обычные сосудодвигательные, а особые, часто совсем не проявляющиеся, и что для выявления их необходимы какие-то условия, которые способны

изменить возбудимость сосудодвигательного центра. Например, в их опытах на кошках эти условия создавались после мозговой травмы, дегенерации и на фоне удушения угольной кислотой. По данным Корейши (1929), у собак такой фон создается предварительной дегенерацией блуждающего нерва.

В опытах Дурмишьяна (1937) электрическое раздражение головного конца симпатического нерва, отделенного от блуждающего, у собак с перерезанным спинным мозгом вызывало только прессорный эффект. После же удаления гипофиза раздражение шейного симпатического нерва либо совсем не вызывало эффекта, либо вызывало едва заметный и быстро проходящий эффект.

Эти литературные данные, а также данные упомянутые вначале, побуждали нас испытать, не создает ли фактор солнечно-теплового воздействия на организм такие условия, на фоне которых возможно выявление указанных реакций с симпатического нерва.

Опыты проводились нами в жаркие летние месяцы в г. Ташкенте. Подопытными животными являлись собаки, которые подвергались солнечно-тепловому облучению на открытой площадке. Животные облучались до тех пор, пока не наступала интересующая нас стадия перегревания. Деление всего процесса перегревания животного на отдельные стадии, начиная с того момента, когда животное выставлено под облучение, и до момента наступления смерти, мы ввели в одной из наших работ для удобства характеристики реакций, развивающихся при этом. Мы различаем четыре стадии. В первой стадии все явления, характерные для гипертермии, как, например, температура, частота пульса и дыхания и поведение животного, только начинают отклоняться от нормы и нарастать в силу своих изменений. Во второй стадии или стадии возбуждения, все эти явления достигают максимального развития — ритм дыхания достигает более 200 в одну минуту, пульс резко учащается, вначале отмечается обильное выделение жидкой водянистой слюны, животное сильно возбуждено, мечется из стороны в сторону, громко лает и пр. Третья стадия, или так называемое „предшоковое состояние“, отличается тем, что все только-что упомянутые явления второй стадии постепенно или быстро снижаются, и, наконец, в четвертой стадии, или в так называемом „шоковом состоянии“, они ниже исходного уровня.

После облучения во второй или третьей стадии перегревания собаку переводили в лабораторное помещение для ведения острого опыта, привязывали к станку и старались, как можно быстрее, производить все подготовительные манипуляции, как то: препаровку сосудов, нервов, налаживание записи кровяного давления и т. д.

О состоянии сосудодвигательных центров мы судили по реакции кровяного давления на раздражение симпатического или блуждающего нерва.

Кровяное давление записывалось ртутным манометром на кимографе. Давление изучалось преимущественно в а. femoralis. Нервы раздражались индукционным током от катушки Дюбуа-Реймона, которая питалась электрическим током от городской осветительной сети через трансформатор „гном“. Катушка присоединялась к 5-вольтовым клеммам трансформатора. Наркоз не применялся.

Порядок опыта был таков. Установив фон кровяного давления, мы производили перерезку n. vagi, вернее tr. vagosympathici, на шее, отмечали реакцию и, когда опять устанавливался более или менее ровный фон высоты кровяного давления, раздражали центральный отрезок общего ствола vagosympathici. После этого отделяли центральный отрезок блуждающего нерва от головного конца симпатического нерва и испытывали раздельно их влияние.

Блинова, Завалишина и Коштоянц (1934), перерезая блуждающий и чревный нервы, отмечают, что не наблюдали существенных изменений в течении явлений при перегревании в искусственных условиях; наступление летального исхода не замедлялось и не ускорялось; однако эти авторы отмечают, что после перерезки блуждающих нервов иногда меньше выражено учащение дыхания и сердце останавливается раньше прекращения дыхания. На то, как сказывается сам момент перерезки нервов на деятельности сердечно-сосудистой системы, указаний в их работе не имеется. Данилов (1941), спустя полчаса после часового перегрева собаки на солнечной площадке, наблюдал после перерезки блуждающих нервов на шее резкое учащение сердечных сокращений. Цитируемые авторы не указывают, отделялся ими или нет блуждающий нерв от головного конца симпатического. Мы же испытывали влияние и с общего ствола п. *vagosympathici* и раздельно с блуждающего и симпатического нервов. Результаты части наших опытов приведены в таблице.

У животных, которые были взяты в опыт после 3—5-часового облучения в состоянии сильного возбуждения (вторая стадия), мы наблюдали, как правило, после перерезки tr. *vagosympathici* прессорный эффект, при раздражениях его центрального отрезка в большинстве случаев (8 из 11) — также прессорный эффект. От повторных раздражений и изменения силы раздражителя характер реакций не изменялся. Но иногда мы сознательно избегали повторных раздражений, так как в большинстве наших опытов после первого или второго раздражения животные гибли.

В двух опытах из одиннадцати (такой же стадии перегрева) при раздражении tr. *vagosympathici* наблюдалась комбинация слабого депрессорного и прессорного эффектов, но первый был очень коротким и слабо выраженным. В одном же опыте при последующих раздражениях мы наблюдали обратную комбинацию прессорно-депрессорного эффекта на фоне развивающегося общего падения кровяного давления.

В момент отделения симпатического нерва от блуждающего в области ганглиев (*cervicale superius* и *nodosum*) в одних случаях отмечалось резкое повышение кровяного давления, в других — падение. Часто в этот момент наступала гибель животного. При этом сразу же кровяное давление падало, прекращались сердцебиения, дыхание останавливалось. Что происходило раньше, остановка сердца или дыхания, мы затруднимся сказать, так как эти явления разыгрывались очень быстро. Вначале мы не обратили внимания на эти явления внезапно наступающей смерти, относя их за счет обычного шока от солнечно-теплового перегрева, но потом, когда эти явления повторялись очень часто, возникло подозрение, не зависят ли они от наших манипуляций над нервной системой. Тем более, что такие явления мы наблюдали иногда и во время препаровки а. *femoralis* из сосудисто-нервного пучка. Учитывая отмеченные факты, мы прекратили препаровку в области ганглиев и в дальнейшем отделяли нервы ниже ганглиев, стараясь не раздражать узлов.

Раздельное раздражение симпатического и блуждающего нервов у животных, взятых в период второй стадии перегрева, дало следующую картину: раздражение симпатического нерва вызывало преимущественно четко выраженную прессорную реакцию и только в одном опыте прессорную в комбинации с депрессорной. С блуждающего нерва в двух случаях мы получили не резко выраженные депрессорные эффекты, в других опытах наблюдали прессорные или, наконец, комбинацию депрессорных с прессорными.

Другой характер реакции на перерезку и раздражение tr. *vagosympathici* мы наблюдали на трех животных, взятых в опыт в состоянии, близком к шоку. В этих случаях имел место чисто депрессорный эффект. Одна из этих собак была взята в опыт после 5-часового облучения.

Реакции, наблюдаемые после перерезки и раздражения *tr. vagosympathicus* и раздельного раздражения головного конца симпатического нерва и центрального отрезка блуждающего нерва на шее у собак, подвергавшихся солнечно-тепловому облучению

№ по пор.	Дата	Длительность перегревания	В каком состоянии взято животное на опыт	Температура тела (в ° C)	Эффект от перерезки <i>tr. vagosympathicus</i>	Эффект от раздражения головного отрезка <i>tr. vagosympathicus</i>	Эффект от раздражения головного конца симпатического нерва	Эффект от раздражения центрального отрезка блуждающего нерва	Примечание
1	7 VII 1943 . . .	3 ч. 30 мин.	В состоянии возбуждения (вторая стадия)	42	Прессорный	Прессорный	Прессорный	Депрессорный	Во время второго раздражения симпатического нерва животное погибло
2	5 VIII 1943 . . .	4 ч. 20 мин.	То же	42	Прессорный	Прессорный	Прессорный	Депрессорный	В момент отдаления верхнего шейного симпатического узла от г. <i>posteriori</i> животное погибло
3	10 VIII 1943 . . .	5 ч. 30 мин.	В близком к шоку	43	Депрессорный	Депрессорный	Депрессорный	Депрессорный	
4	12 VIII 1943 . . .	5 ч. 35 мин.	В предшоковом состоянии	41.8	Депрессорный	Депрессорный	Прессорный	Депрессорный	
5	6 IX 1943 . . .	4 часа	В состоянии возбуждения (вторая стадия)	42	Прессорный	Прессорный	Прессорно-депрессорный	Прессорно-депрессорный	
6	17 VII 1943 . . .	5 часов	В состоянии возбуждения, ближе к предшоковому состоянию	42.5	Прессорный	Прессорно-депрессорный	Прессорный	Слабый депрессорный, затем прессорный	

Температура тела 43° , дыхание поверхностное, очень неравномерное, но еще учащенное, язык синюшный, в небольшом количестве выделяется водянистая слюна; животное упало, легкие судороги конечностей; не реагирует на звуки и болевые раздражения. В этом опыте мы наблюдали следующие явления: перерезка *tr. vagosympathici* дает депрессорный эффект; первое раздражение — депрессорный эффект; через 5 минут второе раздражение — то же самое; третье раздражение (сейчас же на фоне падения кровяного давления от второго раздражения) — дальнейшее падение кровяного давления.

В другом опыте собака также была подвергнута длительному солнечно-тепловому облучению (более 5 часов), на опыт взята при следующих явлениях: температура тела около 42° , животное упало, лежит совершенно неподвижно, дыхание неравномерное и поверхностное, частота дыхания и пульса идет к снижению, язык синюшный, почти черного цвета, обильное выделение жидкой слюны. Как перерезка, так и раздражение *tr. vagosympathici* дают депрессорную реакцию. Отделяем симпатический нерв от блуждающего. Раздражение блуждающего нерва вызывает депрессорную реакцию, дыхательные волны кровяного давления исчезают. Раздражение симпатического нерва вызывает прессорную реакцию; наряду с этим наблюдается слабое усиление сердечных сокращений и учащение дыхания с уменьшением амплитуды. Частота дыхания к этому времени значительно реже, чем непосредственно после конца облучения. И в третьем случае, когда собака была взята также в предшоковом состоянии, с теми же явлениями, как и только-что описанные, мы наблюдали ту же самую реакцию (т. е. депрессорные эффекты) на перерезку и раздражение *tr. vagosympathici*. В этом опыте не удалось провести раздельного раздражения блуждающего и симпатического нервов, так как животное погибло в момент расщепления их в области ганглиев (*nodosum* и *cervicale superius*).

Во всех наших опытах эффект от перерезки и раздражения *tr. vagosympathici* оказался неоднородным, но характерным для той или иной стадии перегревания. Очевидно, при перегревании организма под влиянием солнечно-теплого облучения происходит изменение реактивности вегетативной нервной системы.

В наблюдаемых нами изменениях характера сосудодвигательных реакций под влиянием солнечно-теплого перегревания представляют интерес следующие особенности их: до наступления предшокового или шокового состояния реакция на раздражение *tr. vagosympathici*, как правило, прессорная, в это же время и перерезка его дает также прессорную реакцию (последнее говорит о наличии тонуса центров блуждающих нервов); в дальнейшем, т. е. в шоковом состоянии, мы наблюдаем уже другой характер вазомоторных реакций — как перерезка, так и раздражение *tr. vagosympathici* начинают вызывать депрессорные реакции.

Различный характер вазомоторных реакций зависит, повидимому, от различной степени перегревания. В ранних стадиях и до наступления предшокового состояния преобладают прессорные эффекты, в состоянии близком к шоку — депрессорные эффекты.

Вероятно этим можно объяснить встречающиеся в литературе разноречивые мнения по вопросу о повышенном или пониженном тонусе как симпатического, так и блуждающего нервов при гипертермиях.

Таким образом, в наших опытах солнечно-тепловое облучение, подобно децеребрации, мозговой травме, удушению CO_2 и пр., являлось тем условием, которое способствовало изменению состояния возбудимости сосудодвигательных центров настолько, что оказалось возможным выявить эти, не всегда наблюдаемые в норме сосудодвигательные реакции на раздражение головного конца симпатического нерва.

ВЫВОДЫ

1. Солнечно-тепловое облучение является фактором, способным создать такое состояние организма, при котором выявляются вегетативные реакции, не всегда обнаруживаемые в нормальном его состоянии, как, например, вазомоторные реакции при раздражении головного конца шейного симпатического нерва.

2. Под влиянием солнечно-теплого облучения изменяется реактивность вегетативной нервной системы. До наступления предшокового состояния преобладают прессорные эффекты, в предшоковом состоянии — депрессорные эффекты.

ЛИТЕРАТУРА

- Блинова А. М., О. Ф. Завалишина и Х. С. Коштойнц, Сб. „Влияние высокой температуры на животный организм“, № 1, 63, 1934.
Гугель-Морозова Т. П., Д. Н. Душко, Е. И. Синельников и Р. О. Файтельберг, Физиолог. журн. СССР, 17, № 3, 513, 1934.
Данилов Н. В., Физиолог. журн. СССР, 30, № 1, 87, 1941.
Дурмишьян М. Г. Диссертация (ФИН АН СССР), 1937.
Корейша Л. А., Мед. биол. журн., № 6, 29, 1929.
Крестовников А. Н. и В. В. Савич, Мед. биол. журн., № 1, 1928.
Малицкая Н. А., Русск. физиол. журн., 9, № 3—4, 459, 1926.
Орбели Л. А. и А. А. Михельсон, I совещание Биогруппы АН СССР по физиологическим проблемам, 1937.
Орбели Л. А. и А. В. Тонких, Физиолог. журн. СССР, 24, 249, 1933.
Попова Н. А. Диссертация, Харьков, 1940.
Савич В. В. и Е. Н. Сперанская-Степанова, Русск. физиол. журн., 11, № 1—2, 9, 1923; Арх. биол. наук, 33, 433, 1933.
Aronsohn u. Sachs, Pflüg. Arch., 37, 1885.
Barbour, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 70, 1912.
Cyon E., Pflüg. Arch., 8, 340, 1874.
Freund H. u. S. Strasmann, 1912. Цит. по Орбели и Тонких, 1933.
Isenschmidt u. Schnitzler, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 76, 1914.
Kahn, 1904. Цит. по Блиновой, Завалишиной и Коштойнцу, 1934.
Karplus u. Kreidl, Pflüg. Arch., 219, 1923.
Rothmann, Zschr. f. exp. Med., 36, 398, 1923.

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ ПРИ ОСТРОЙ ХЛОРАЛГИДРАТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

В. Д. Розанова

Лаборатория возрастной физиологии Института педиатрии Академии Медицинских Наук СССР

Поступило 27 II 1946

Нашей лабораторией поставлена задача вскрыть специфические особенности физиологических отравлений некоторых систем органов в том или ином возрастном периоде, не только обычными, принятыми в физиологии методами, но и подвергая организм разнообразным интоксикациям.

Нарушая уравновешенную внутреннюю среду организма введением того или иного вещества, мы создаем условия для изменения функционального состояния различных клеток организма и, прежде всего, клеток центральной нервной системы как обладающих наиболее низким порогом раздражения. Постепенное изменение функционального состояния с переходом в необратимое отмирание будет зависеть от возрастных особенностей резистентности, присущей той или иной системе.

По предложению И. А. Аршавского, в настоящей работе поставлена задача проследить особенности реакций сердечно-сосудистой и дыхательной систем в различные возрастные периоды в ответ на хлоралгидратную интоксикацию.

Следует заметить, что использование снотворных и наркотических веществ имеет то преимущество, что вещества эти принято характеризовать как химически инертные и индифферентные, действие которых не обусловлено какими-либо изменениями в составе самой крови.

МЕТОДИКА

Острые опыты ставились на щенятах, начиная с однодневного возраста и, в целях сопоставления, на взрослых собаках и на взрослых кошках.

Подопытные животные подвергались непродолжительному „оглушающему“ эфирному наркозу на период времени, в течение которого отпрепаровывались сонная артерия и наружная яремная вена для вставления канюль. Кровяное давление регистрировалось посредством ртутного манометра. Дыхание регистрировалось при помощи пневмографической манжетки, закрепленной на границе грудной клетки и живота. Манжетка соединялась с регистрирующей мареевской капсулой. Изменение кровяного давления в связи с хлоралгидратной интоксикацией позволяло судить об изменении функционального состояния вазомоторного центра и центров иннервации сердца. Изменение пневмограммы позволяло судить об изменении состояния дыхательного центра.

Раствор хлоралгидрата в различной концентрации от 5 до 25% вводился в наружную яремную вену. Опыт начинался через 10—20 мин. после прекращения действия эфирного наркоза.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

По характеру реакций в ответ на внутривенную инъекцию хлоралгидрата исследованные животные могут быть распределены на три возрастные группы.

В первую группу входят щенята в возрасте от 1 до 16—18 дней (число подопытных животных — 16).

Ко второй группе относятся щенята в возрасте от 18—20 дней до 2½—3 месяцев (число животных — 16).

В третью группу входят взрослые собаки, начиная с 3-месячного возраста (12 животных) и взрослые кошки (6 животных).

При внутривенном введении взрослой собаке раствора хлоралгидрата в дозе 50 мг/кг можно наблюдать постепенно развивающееся учащение дыхательного ритма, переходящее в обратимую остановку дыхания в фазе экспирации. Кровяное давление испытывает постепенное снижение, вначале сопровождающееся учащением сердечного ритма, переходящим в резко выраженное урежение типа вагус-пульс. Так же как и остановка дыхания в фазе экспирации, резко выраженное урежение сердечного ритма является обратимым (рис. 1).

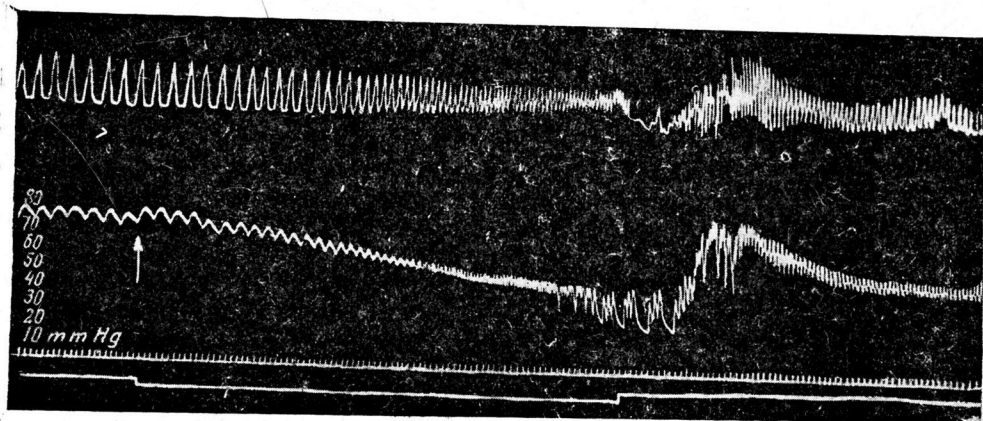


Рис. 1. Щенок 4—5 месяцев (вес 3,5 кг). Изменение дыхания (верхняя кривая) и кровяного давления при введении 50 мг/кг хлоралгидрата (начало введения отмечено стрелкой; время введения — 86 сек. — отмечено опусканием нижней линии).

Приведенную на рис. 1 кривую можно понять, исходя из представлений школы Введенского — Ухтомского. Исследованиями Введенского (1901) и последующими многочисленными исследованиями его учеников было установлено, что нервный проводник при альтерации его самыми разнообразными химическими агентами отвечает однотипной двухфазной парабитической реакцией. Первая фаза характеризуется повышением лабильности, которая во вторую фазу прогрессивно снижается. Вторая фаза реакции, названная Введенским „стационарным возбуждением“ в случае образования ее в концевой двигательной пластинке или синапсе, является механизмом торможения, обуславливающим задержку деятельности соответствующего эффекторного органа. Однотипная по своему характеру парабитическая реакция различается однако, в зависимости от рода альтерирующего агента, длительностью первой и второй фаз. При действии таких агентов, как, например, хлоралгидрат, KCl и др., длительность первой фазы является весьма краткой, почти стертой; она быстро переходит во вторую фазу снижения лабильности. С другой стороны, в случае действия таких агентов, как стрихнин, адреналин, CaCl₂ и др., длительность первой фазы, напротив, весьма значительна.

В случае центрально действующих ядов, какими, например, являются снотворные и наркотики, непосредственная реакция центров на измене-

ние состава внутренней среды должна быть повидимому также парабитической и, следовательно, двухфазной.

Оценивая с этой точки зрения кривую на рис. 1, мы можем видеть отчетливо выраженную двухфазную реакцию со стороны дыхательного центра. Выражением первой фазы является учащение дыхательного ритма; выражением второй фазы — остановка дыхания в экспирации. Торможение дыхательного центра следует в этом случае представлять как результат образования в нем стационарного возбуждения. Вследствие этого периодические импульсы, направляющиеся к дыхательной мускулатуре, прекращаются (Киселев и Меркулов, 1933).

Оценивая с этой точки зрения изменения кровяного давления, мы должны отметить отсутствие первой фазы реакции вазомоторного центра. Падение кровяного давления, сопровождающееся учащением сердечного ритма, свидетельствует о том, что хлоралгидрат вместо подкрепления естественно существующего постоянного тонического возбуждения вазомоторного центра вызывает, напротив, торможение последнего.

В обычных физиологических условиях сердечный ритм у взрослой собаки определяется степенью тонического возбуждения центров вагусной иннервации сердца. В опыте, приведенном на рис. 1, учащение сердечного ритма точно так же следует понимать, как выражение торможения, т. е. как вторую фазу в реакции центра вагусной иннервации сердца. Первая фаза должна была бы найти свое выражение в подкреплении существующего тонического возбуждения центров блуждающего нерва и, следовательно, в урежении сердечного ритма.

Если хлоралгидрат в той же дозе (50 мг/кг) вводить не медленно, как в опыте, изображенном на рис. 1, а достаточно быстро, то первая фаза реакции и в отношении дыхательного центра оказывается не выраженной. Последний, без предварительного учащения ритма, сразу же отвечает обратимой остановкой дыхания в экспирации. Эта реакция выражена особенно резко при увеличении дозы хлоралгидрата. К этому присоединяется еще типичная реакция со стороны сердечно-сосудистой системы. При больших дозах (100 мг/кг) падение кровяного давления сопровождается не учащением сердечного ритма, а сразу же резко выраженным урежением его, типа вагус-пульс (рис. 2). На кривой можно видеть обратимую остановку дыхания и обратимое урежение сердечного ритма.

Подобную реакцию можно наблюдать и у взрослых кошек. При этом так же, как и у собак, у кошек урежение сердечного ритма может иметь характер кратковременной остановки сердца (рис. 3). На кривой можно видеть, что на введение хлоралгидрата кошка ответила длительной, но обратимой реакцией урежения сердечного ритма. В начале реакции можно видеть отчетливо выраженную кратковременную остановку сердца типа syncope.

Аршавский, пользуясь электрокардиографическим анализом изменений деятельности сердца при альтерации центров вагусной иннервации его разнообразными альтерирующими агентами, нашел, что описанную реакцию урежения сердечного ритма типа вагус-пульс следует рассматривать, как выражение 2-го оптимума центров блуждающего нерва. При этом предполагается следующая схема. В случае центрально действующих агентов, слабые концентрации раздражителя вначале вызывают подкрепление существующего тонического возбуждения центров вагусной иннервации сердца. Это находит свое выражение в небольшом урежении сердечного ритма — 1-й оптимум. Дальнейшее увеличение концентрации раздражителя вызывает торможение центров вагусной иннервации сердца. Это выражается в учащении сердечного ритма — 1-й пессимум. Дальнейшее увеличение концентрации раздражителя вновь возобновляет тони-

ческое возбуждение центров блуждающего нерва, но гораздо более сильно выраженное, чем при первом оптимуме. Следствием этого является очень значительное урежение сердечного ритма — 2-й оптимум, который может перейти во 2-й пессимум, обратимый или необратимый.

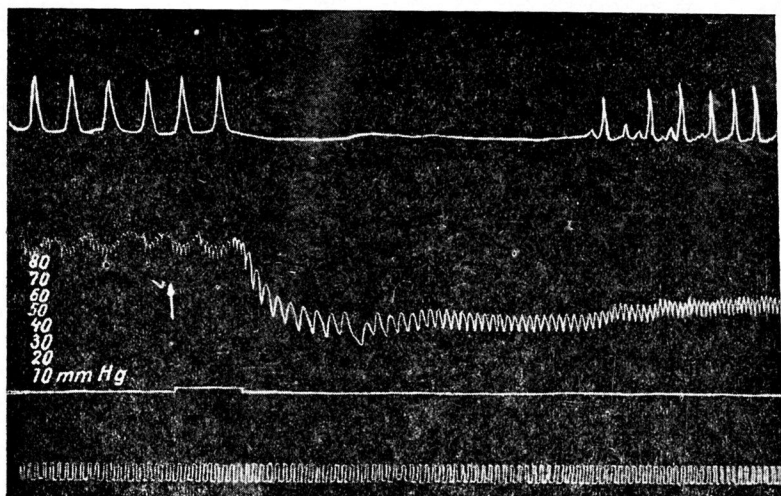


Рис. 2. Взрослая собака (вес 8,2 кг). Изменение дыхания (верхняя кривая) и кровяного давления при введении 100 мг/кг хлоралгидрата (начало введения отмечено стрелкой; время введения — 8 сек. — отмечено подъемом второй линии снизу).

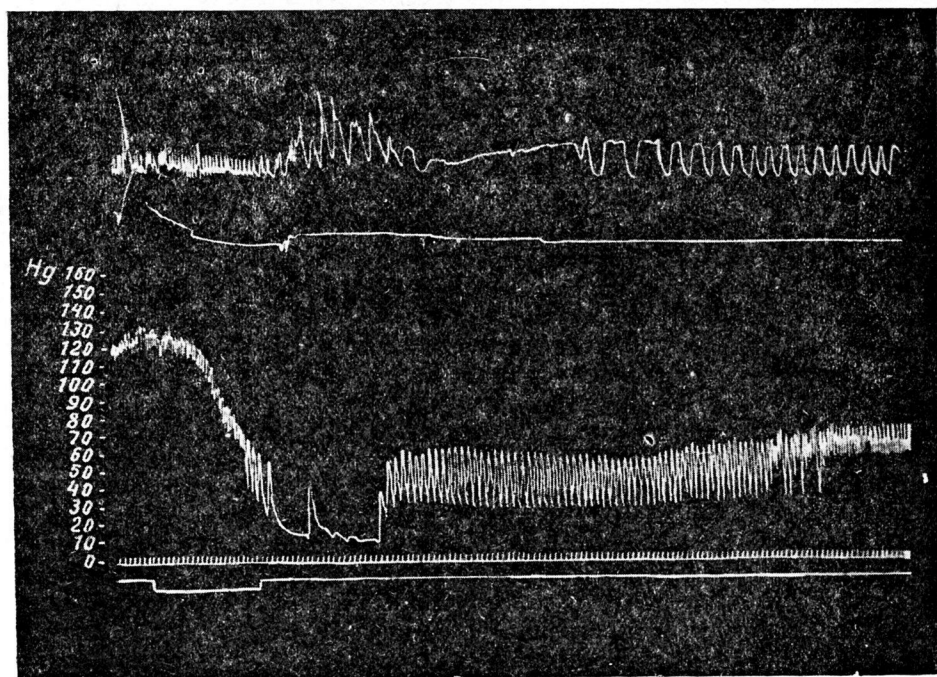


Рис. 3. Взрослая кошка. Изменение дыхания (верхняя кривая) и кровяного давления при введении 120 мг/кг хлоралгидрата (время введения отмечено опусканием нижней линии).

Не останавливаясь более подробно на механизме происхождения реакции урежения сердечного ритма типа вагус-пульс, мы рассматриваем ее, так же как и обратимую остановку дыхания при более высоких концентрациях хлоралгидрата, как типичную особенность реакций дыхательной и сердечно-сосудистой систем у взрослых собак и кошек.

После перерезки синокаротидных нервов выраженность описанной реакции несколько снижается; однако ее типичность в основных чертах все же сохраняется. После перерезки обоих блуждающих нервов на шее, описанная нами типичная реакция взрослых животных исчезает полностью. При внутривенной инъекции ваготомированным животным хлоралгидрата в дозах 100, 150 и 200 мг/кг кровяное давление снижается. Снижение давления при этом не сопровождается каким бы то ни было изменением сердечного ритма. Исчезновение реакции урежения сердеч-

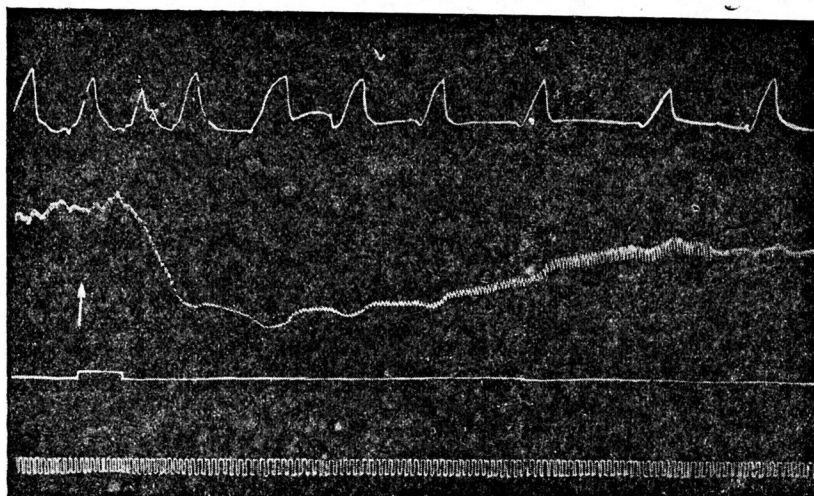


Рис. 4. Взрослая собака (вес 11,5 кг) с перерезанными на шее блуждающими нервами. Изменение дыхания (верхняя кривая) и кровяного давления при введении 200 мг/кг хлоралгидрата (начало введения отмечено стрелкой; время введения отмечено подъемом второй снизу линии).

ного ритма в ответ на внутривенную инъекцию хлоралгидрата у ваготомированных животных свидетельствует о том, что эта реакция у животного с интактной иннервацией осуществляется через блуждающие нервы. Исчезает также обратимая реакция остановки дыхания в экспирации. У ваготомированной собаки, в ответ на инъекцию указанных доз хлоралгидрата, дыхание не меняется ни по ритму, ни по амплитуде (рис. 4). На кривой можно видеть отсутствие реакции урежения сердечного ритма типа вагус-пульс и отсутствие обратимой остановки дыхания в фазе экспирации. Кровяное давление перед падением вначале незначительно повышается, что является выражением 1-й фазы реакции вазомоторного центра. Невзирая на глубокое падение, кровяное давление постепенно возвращается к исходному уровню.

При введении хлоралгидрата взрослой ваготомированной кошке (рис. 5) наблюдалось отсутствие типичной реакции со стороны сердечного ритма и со стороны дыхания. Через минуту и несколько секунд после прекращения инъекции хлоралгидрата наступила необратимая остановка дыхания и необратимое падение кровяного давления.

В настоящей работе мы лишены возможности дать более подробный разбор причин, обуславливающих исчезновение реакции обратимой оста-

новки дыхания у ваготомированных животных. Еще незаконченный в нашей лаборатории анализ причин этой реакции, которой отвечают взрослые животные не только на инъекцию хлоралгидрата, но и других альтерирующих агентов, позволяет понять происхождение ее в свете представлений школы Введенского — Ухтомского. Согласно представлениям этой школы, экспирация в естественных физиологических условиях есть выражение торможения дыхательного центра, которое создается в нем на почве конфликта инспираторного возбуждения, вызываемого гуморально, с импульсами, идущими из вагусных рецепторов в легких, которые возникают в них во время вдоха (Киселев и Меркулов, 1933). Хлоралгидрат, понижая лабильность дыхательного центра, создает условия для возникновения более длительного торможения, вызываемого вагусными импульсами из легких.

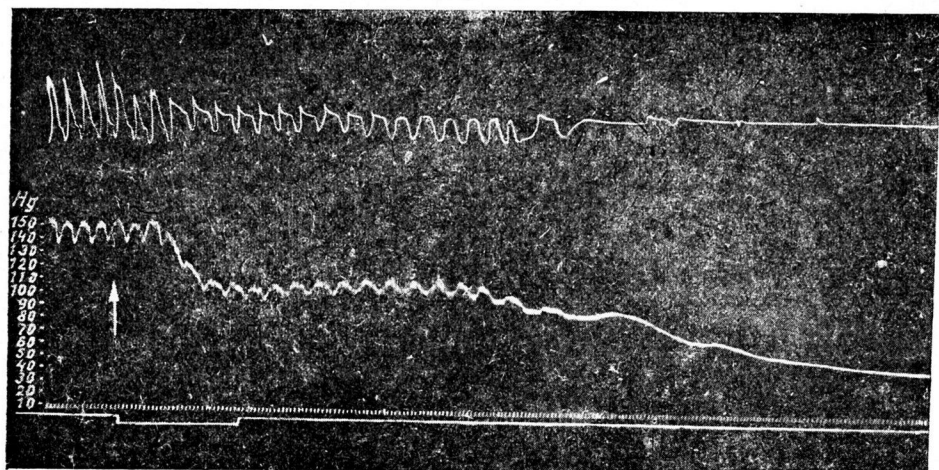


Рис. 5. Взрослая кошка с перерезанными на шее блуждающими нервами. Изменение дыхания (верхняя кривая) и кровяного давления при введении 200 мг/кг хлоралгидрата (начало введения отмечено стрелкой; время введения отмечено опусканием нижней линии).

У щенят, выделенных нами в первую возрастную группу, при внутривенной инъекции им хлоралгидрата в дозах 50, 100 и 150 мг/кг отмечается очень незначительное, некрутое и обратимое падение кровяного давления. Падение это либо совсем не сопровождается каким-либо изменением сердечного ритма, либо в некоторых случаях можно наблюдать незначительное учащение сердечного ритма на 10—20 ударов в 1 мин.

При малых дозах хлоралгидрата (до 50 мг/кг) реакция со стороны дыхания отсутствует. При дозах 100—150 мг/кг наблюдается постепенное снижение амплитуд дыхательных движений и иногда некоторое их урежение. Эти явления обратимы. В отличие от взрослых, у щенят раннего возраста никогда не наблюдается обратимой остановки дыхания. У таких щенят реакция в своем внешнем выражении, в основных чертах, мало чем отличается от реакции взрослой ваготомированной собаки.

При внутривенной инъекции щенятам раннего возраста хлоралгидрата в дозе 200 мг/кг начальное падение кровяного давления ничем не отличается от обычного падения давления при инъекции им меньших доз хлоралгидрата. Затем, через 30—90 сек. после прекращения введения хлоралгидрата, давление начинает прогрессивно снижаться. Последующее прогрессивное падение кровяного давления обязано постепенно

развивающемуся урежению сердечного ритма. Через 10—20 мин. сердечный ритм делается равным ритму собственного автоматизма сердца, а именно, 60—80 в 1 мин. Давление постепенно снижается до 0. Реакция со стороны дыхания выражается в постепенном урежении ритма и в снижении амплитуды. Тогда, когда сердце переходит на собственный автоматический ритм, дыхание приобретает характер спинального, часто с ритмом 2—3 в 1 мин. (рис. 6). Установившийся редкий сердечный ритм и редкое дыхание типа спинального, могут длиться от 30 мин. до 1 часа, после чего щенок погибает. В нашей лаборатории было установлено, что щенята раннего возраста при самых разнообразных интоксикациях отвечают только-что описанной затяжной шоковой реакцией. Как можно объяснить обнаруженную нами типичную особенность реагирования сердечно-сосудистой системы у щенят раннего возраста в ответ на острую хлоралгидратную интоксикацию?

Отсутствие функции центров вагусной иннервации сердца у щенят раннего возраста, установленное в лаборатории А. И. Смирнова (Турбина-Шпуга, 1927, 1929), а также в нашей лаборатории (Аршавский, 1936), делает понятным отсутствие урежения сердечного ритма — типа вагуспульс. Как указывалось выше, эта реакция исчезает и у взрослых животных после перерезки блуждающих нервов на шее.

В нашей лаборатории было установлено, что высокий сердечный ритм у щенят раннего возраста (160—180 в 1 мин.) зависит от постоянного тонического возбуждения центров симпатической иннервации сердца, начинающих функционировать еще во внутриутробном периоде (Аршавский, 1936; Аршавский и Еникеева, 1940; Еникеева, 1941). Большие дозы хлоралгидрата (150—200 мг/кг) вызывают торможение центров симпатической иннервации сердца с возможным переходом в необратимое состояние. Импульсация из симпатических центров прекращается, сердце переходит на собственный автоматический ритм. Переход на автоматический ритм (60—80 в 1 мин.) не обязан какому бы то ни было влиянию со стороны блуждающих нервов. Описанный характер реакции имеет место и у ваготомированных щенят (рис. 7). На рисунке видно, что реакция со стороны дыхания и кровяного давления на инъекцию хлоралгидрата у ваготомированного щенка ничем не отличается от такой же реакции у неваготомированного щенка. В данном случае на инъекцию 100 мг/кг щенок ответил необратимым падением кровяного давления. Последующее прогрессивное снижение давления обусловлено переходом сердца на собственный автоматический ритм. Это урежение сердечного ритма у ваготомированного щенка, так же как и у неваготомированного, мы объясняем торможением центров симпатической иннервации сердца.

Наблюдающееся в немногих случаях небольшое учащение сердечного ритма при инъекции хлоралгидрата щенятам раннего возраста можно объяснить подкреплением существующего тонического возбуждения центров симпатической иннервации сердца — 1-я фаза реакции.

Труднее объяснить отсутствие реакции обратимой остановки дыхания в экспирации с вышеуказанной точки зрения, особенно если принять во внимание, что функция вагусной регуляции дыхания начинается с момента рождения после первых внеутробных дыхательных движений (Крючкова, 1938; Аршавский, 1940).

Начиная с 10—12-дневного возраста, щенята при инъекции им хлоралгидрата отвечают обратимой реакцией снижения амплитуды дыхания без изменения его ритма, так же как и щенята более раннего возраста. По реакции же кровяного давления они отличаются. В этом возрасте наблюдается более крутое и более значительное по величине снижение кровяного давления (рис. 8). На рисунке можно видеть снижение ампли-

туды дыхания и довольно крутое падение кровяного давления; как то, так и другое явление обратимы.

С 18—20-дневного возраста щенята, выделенные нами во вторую возрастную группу, на внутривенную инъекцию хлоралгидрата начинают

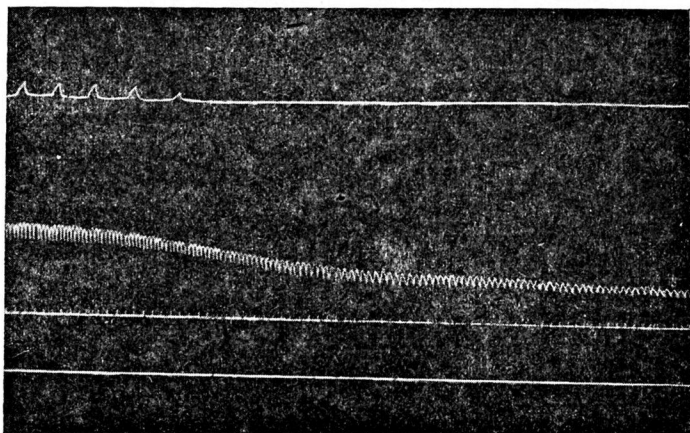
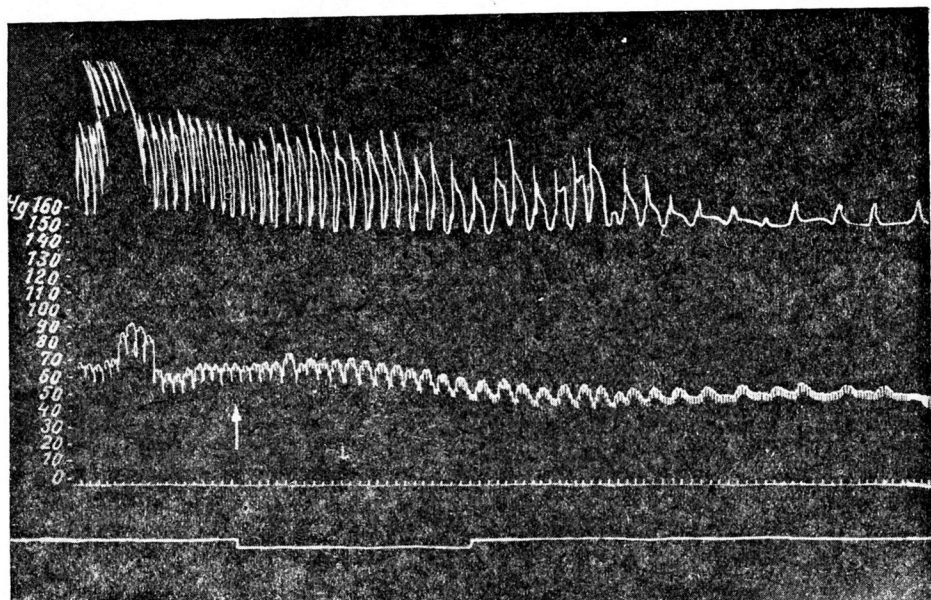


Рис. 6. Пятидневный щенок. Изменение дыхания (верхняя кривая) и кровяного давления при введении 200 мг/кг хлоралгидрата (начало введения отмечено стрелкой; время введения отмечено опусканием нижней линии). На нижнем отрезке кимограммы — кривые через 20 мин. после введения хлоралгидрата.

отвечать обратимой остановкой дыхания. Аршавским (1936) было показано, что, начиная с 16-го — 18-го дня жизни, у щенят впервые можно обнаружить отчетливые признаки депрессорной функции синокаротидных нервов. В этом же периоде впервые возникает хеморецепторная функция этих нервов (Красновская, 1941, 1943; Аршавский, 1945). Отсутствие в раннем возрасте типичной для взрослых животных функции синокаро-

тидных нервов было также установлено Tournade (1932), Clark (1934) и Янковской (1938).

На рис. 9 представлена запись дыхания и кровяного давления у щенка 22-дневного возраста. На рисунке можно видеть возникновение обрати-

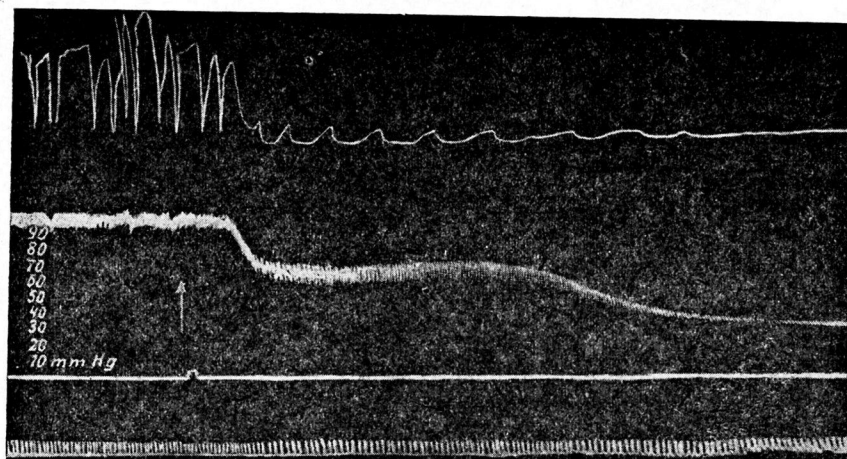


Рис. 7. Четырехдневный щенок с перерезанными на шее блуждающими нервами. Изменение дыхания (верхняя кривая) и кровяного давления при введении 100 мг/кг хлоралгидрата (начало введения отмечено стрелкой; время введения отмечено подъемом второй линии снизу).

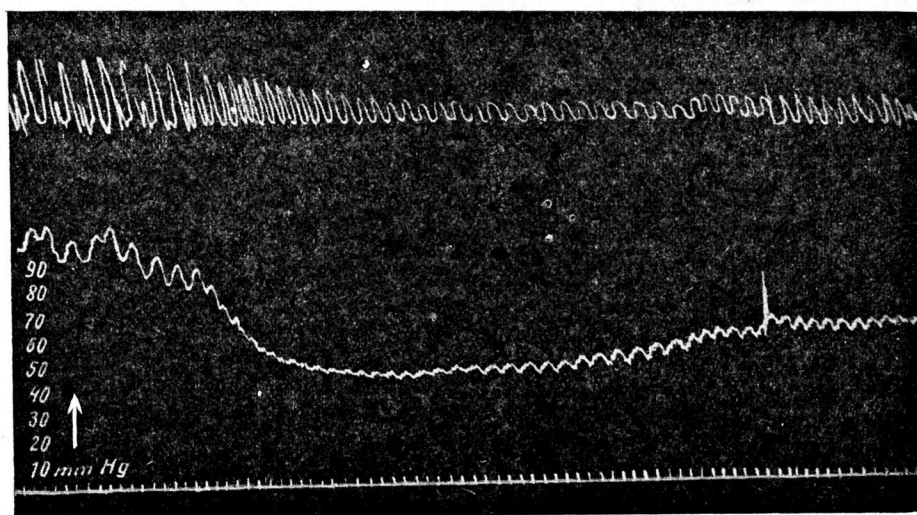


Рис. 8. Двенадцатидневный щенок (вес. 0.6 кг). Изменение дыхания (верхняя кривая) и кровяного давления при введении 200 мг/кг хлоралгидрата (начало введения отмечено стрелкой).

мой остановки дыхания в экспирации. Возобновляющееся дыхание характеризуется амплитудами гораздо меньшей величины, чем до инъекции. В реакции со стороны сердечно-сосудистой системы точно так же обнаруживается типичная особенность, характеризующая щенят промежуточного возраста. Падение кровяного давления, как правило, начинает сопровождаться некоторым урежением сердечного ритма. Падение кро-

вяного давления имеет более глубокий и затяжной характер, однако обратимый при условии, если доза хлоралгидрата не превышает 200 мг/кг. Урежение сердечного ритма сопровождается увеличением амплитуды отдельных сокращений.

Описанный характер реакций со стороны сердечно-сосудистой системы по мере приближения к месячному и полуторамесячному возрасту приобретает все более резкие черты (рис. 10). На рисунке можно видеть только-что описанный характер реакции. Урежение сердечного ритма сопровождается более выраженным увеличением амплитуды отдельных сокращений.

Последующий анализ показал, однако, что урежение сердечного ритма, которым отвечают щенята промежуточного возраста на инъекцию хлорал-

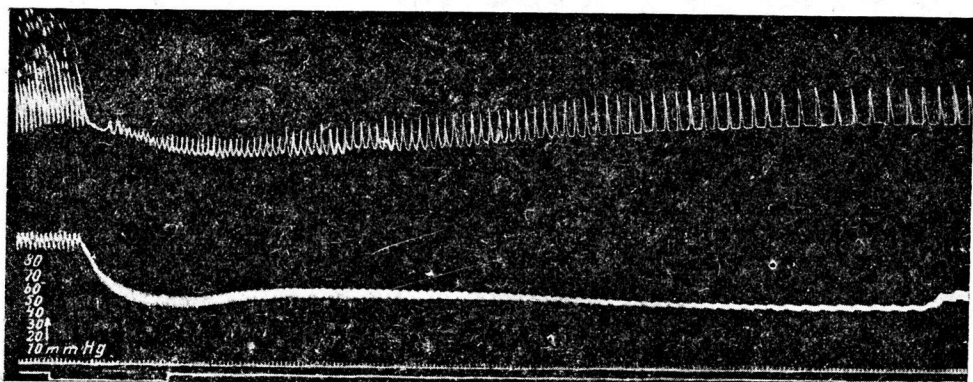


Рис. 9. Двадцатидвухдневный щенок. Изменение дыхания (верхняя кривая) и кровяного давления при введении 72 мг/кг хлоралгидрата (время введения отмечено опусканием нижней линии).

гидрата, — не вагусного происхождения. Предварительная перерезка блуждающих нервов на шее не изменяет описанных только что, типичных черт реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (рис. 11). Следует заметить, что у щенка в опыте, приведенном на рис. 11, в виде исключения наблюдалась после перерезки блуждающих нервов на шее отчетливо выраженная обратимая остановка дыхания. Вообще же у щенят промежуточного возраста, так же, как и у взрослых собак, после перерезки блуждающих нервов на шее, реакция обратимой остановки дыхания в экспирации в ответ на инъекцию хлоралгидрата исчезает. Остановку дыхания в этом опыте следует объяснить большой дозой хлоралгидрата. Через 7—10 мин. после инъекции таких доз хлоралгидрата щенята промежуточного возраста обычно погибают.

Поскольку урежение сердечного ритма у щенят промежуточного возраста при инъекции хлоралгидрата осуществляется не через блуждающие нервы, естественно предположить, что реакция эта обязана торможению центров симпатической иннервации сердца (Крючкова, 1939; Аршавский и Еникеева, 1940; Еникеева, 1941).

Окончательное подчинение сердца регулирующему влиянию вагусной иннервации устанавливается в возрасте $2\frac{1}{2}$ —3 месяцев. С этого времени щенята начинают проявлять первые признаки реакции, присущие взрослым собакам. Увеличение амплитуды сердечных сокращений следует объяснить удлинением диастолы вследствие урежения сердечных сокращений, что обуславливает увеличение систолического объема сердца.

Увеличению систолического объема способствует, кроме того, увеличенная емкость сердца у щенят промежуточного возраста по сравнению с емкостью сердца у щенят раннего возраста.

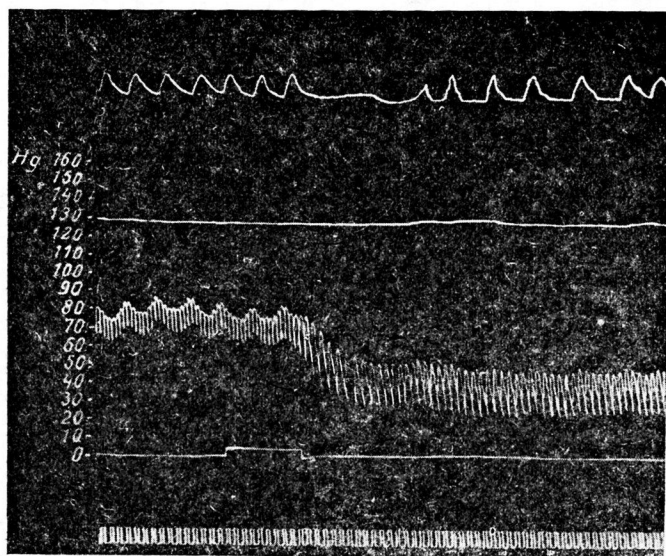


Рис. 10. Полуторамесячный щенок. Изменение дыхания (верхняя кривая) и кровяного давления при введении 200 мг/кг хлоралгидрата (время введения отмечено подъемом второй линии снизу).

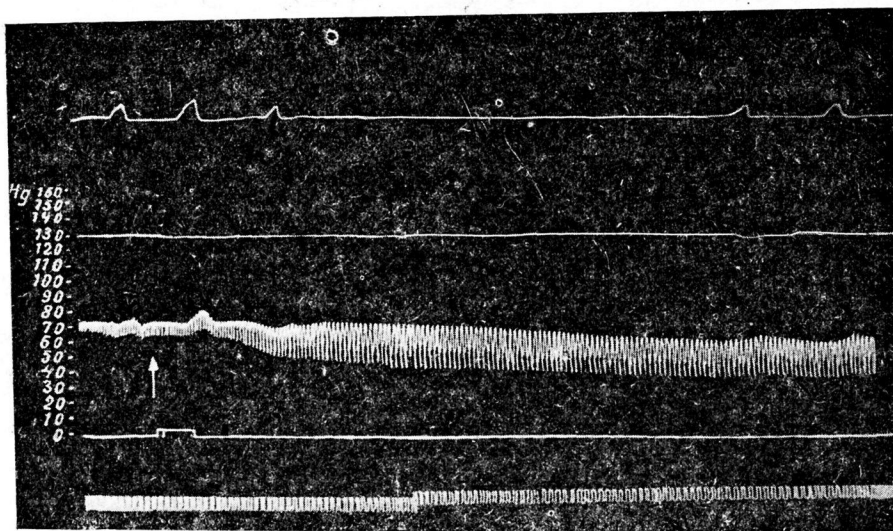


Рис. 11. Полуторамесячный щенок с перерезанными на шее блуждающими нервами. Изменение дыхания (верхняя кривая) и кровяного давления при введении 200 мг/кг хлоралгидрата (начало введения отмечено стрелкой; время введения отмечено подъемом второй линии снизу).

ВЫВОДЫ

1. Взрослые собаки и кошки при внутривенной инъекции им больших доз хлоралгидрата (200 мг/кг) отвечают типично выраженной реакцией;

а) со стороны сердечно-сосудистой системы — падением кровяного давления, сопровождающимся резко выраженным урежением сердечного ритма, характера вагус-пульс; реакция урежения сердечного ритма исчезает после перерезки блуждающих нервов на шее, сохраняется только реакция падения кровяного давления; б) со стороны дыхания — обратимой остановкой дыхания в экспирации; реакция эта также исчезает после перерезки блуждающих нервов на шее.

2. Щенята в возрасте до 18—20 дней при внутривенной инъекции им малых доз хлоралгидрата (50 мг/кг) отвечают реакцией, значительно отличающейся по своим особенностям от реакции взрослых животных:

а) со стороны сердечно-сосудистой системы — пологим и обратимым падением кровяного давления без изменения сердечного ритма; б) со стороны дыхания — тенденцией к уменьшению амплитуды без изменения в ритме.

По внешнему выражению реакция щенят раннего возраста имеет сходство с реакцией взрослых ваготомированных собак.

3. При больших дозах хлоралгидрата щенята раннего возраста отвечают затяжной „шоковой“ реакцией. Кровяное давление постепенно снижается до нуля, вследствие перехода сердца на собственный автоматический ритм; дыхание урежается до 2—3 раз в 1 мин., имея характер спинального. В таком состоянии щенята могут жить от 30 мин. до 1 часа.

4. Щенята в возрасте с 16—18 дней до 2½—3 месяцев характеризуются своими особенностями реакции при инъекции хлоралгидрата. Эти особенности касаются, в основном, сердечно-сосудистой системы — падение кровяного давления сопровождается заметно выраженным урежением сердечного ритма. Это урежение не исчезает после перерезки блуждающих нервов на шее; оно обязано своим возникновением торможению центров симпатической иннервации сердца. Реакция со стороны дыхания на внутривенную инъекцию хлоралгидрата в этом возрасте приобретает признаки, типичные для взрослых животных.

ЛИТЕРАТУРА

- Аршавский И. А. Нервная регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы в онтогенезе. Медгиз, 1936; Физиолог. журн. СССР, 29, № 5, 417 и № 6, 517, 1940.
 Аршавский И. А. и С. И. Еникеева, Арх. биол. наук, 57, № 2—3, 47, 1940.
 Введенский Н. Е. Возбуждение, торможение и наркоз. СПб., 1901.
 Еникеева С. И., Физиолог. журн. СССР, 30, № 3, 331 и 339, 1941.
 Киселев П. А. и В. Л. Меркулов, Тр. Физиолог. научно-иссл. инст. АГУ, № 13, 109, 1933.
 Красновская Л. А., Арх. биол. наук, 64, № 3, 46, 1941; Бюлл. экспер. биол. и мед., 16, № 1—2 (№ 7—8), 16, 1943.
 Крючкова А. П., Физиолог. журн. СССР, 24, № 3, 523 761, 1938; 26, № 2—3, 253, 1939.
 Турбина-Шпуга Е. Н., Журн. экспер. биол. и мед., 8, 405, 1927; Мед.-биол. журн., 1929.
 Янковская Ц. Л., Изв. Ест.-научн. инст. им. Лесгафта, 21, 99, 1938
 Clark, J. Physiol., 83, 229, 1934.
 Thompson A., C. R. Soc. Biol., 1932.

О МЕХАНИЗМЕ ПЕРЕХОДА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ДВИЖЕНИЙ ОТ ВНУТРИУТРОБНЫХ К ВНЕУТРОБНЫМ

И. А. Аршавский

Лаборатория возрастной физиологии Института педиатрии Академии Медицинских
Наук СССР

Поступило 2 III 1946

В связи с установлением наличия внутриутробных дыхательных движений некоторые авторы стали допускать, что внеутробные движения являются как бы естественным продолжением внутриутробных дыхательных движений. Так, Walz (1922) считал, что при рождении ребенок не делает так называемого первого дыхательного движения. По мнению Walz во время первого дыхательного акта осуществляется лишь перемена места поглощения кислорода — с плацентарного на легочное.

Наблюдения, сделанные в нашей лаборатории, не позволяют нам согласиться с этой точкой зрения.

В предыдущей работе (1946) нами было установлено, что у плода при каждой инспирации образуется отрицательное давление в межплевральной полости, величина которого к концу беременности колеблется в пределах от —30 до —50 мм водяного столба. Невзирая на такую, казалось бы, сравнительно большую величину образующегося отрицательного давления, амплитуда дыхательных движений плода, связанного с матерью, слишком недостаточна, чтобы вызвать расправление легких.

В наших опытах, наблюдения над дыхательными движениями плодов, извлеченных из полости матки, производились двояким образом. В одной серии опытов извлеченные плоды погружались в физиологический раствор, нагретый до температуры тела. В другой серии опытов извлеченные плоды, сохранявшие связь с матерью через пуповину, находились в соприкосновении с воздухом. Несмотря на наличие внутриутробных дыхательных движений, воздух не аспирируется в легкие. Последние продолжают оставаться в состоянии ателектаза, в чем мы убеждались, производя легочную пробу (погружение легких в воду).

На основании опытов с инъекцией красок в амниональный мешок было сделано допущение, что плод при осуществлении дыхательных движений аспирирует околоплодную жидкость в легкие (Geyl, 1880; Wislocky, 1920; Snyder и Rosenfeld, 1937; Benecke, 1938).

Экспериментальными исследованиями на морских свинках, выполненными Windle, Becker, Barth и Schulz (1939), было установлено, что в нормальных физиологических условиях плоды не аспирируют амнионального содержимого. Аспирация имеет место лишь в условиях асфиксии плода. В нашей лаборатории было установлено, что внутриутробные дыхательные движения осуществляются при закрытой гортанной щели, что, повидимому, должно исключать возможность аспирации амнионального содержимого (Крючкова, 1938; Аршавский, 1940). Однако, едва ли

гортанная щель может быть настолько плотно закрыта, чтобы исключить возможность какой бы то ни было аспирации. Очевидно, закрытая гортанная щель может быть фактором, ограничивающим возможность аспирации во внутриутробном периоде.

В настоящей работе нами была поставлена задача выявить условия и механизм, определяющие возникновение первых внеутробных движений, обуславливающих расправление легких и тем самым возможность аспирации воздуха.

В настоящем сообщении мы приводим данные, полученные на плодах кошки, представляющих, по сравнению с другими животными, преимущество для анализа механизма, обуславливающего переход от внутриутробных дыхательных движений к внеутробным. Особенности перехода, обнаруженные нами на кроликах, будут описаны отдельно.

МЕТОДИКА

У беременных кошек за 3—5 дней до естественных родов производилось кесарево сечение и извлекались плоды. Кошки предварительно наркотизировались эфиром в целях их иммобилизации на вивисекционном столе. После вскрытия матки и извлечения плодов, наркоз поддерживался в слабой степени. Многочисленные наблюдения, произведенные в нашей лаборатории на различных животных (морских свинках, кроликах, собаках и козках) дали нам возможность убедиться, что у кошек эфирный наркоз, а тем более слабая степень его, не является фактором, угнетающим дыхательные движения плода. Вместе с тем, наши исследования исключали допущение, что наблюдавшиеся нами внутриутробные дыхательные движения могли быть результатом возможной асфиксии плода, вызываемой обстановкой экспериментальных вмешательств. Частый ритм сердца (180—190 в 1 мин.), а также яркочерный цвет пупочной вены исключали подозрение о возможной асфиксии плода. Извлеченный плод, сохранявший связь с матерью через пуповину, закутывался в вату или в марлю, увлажненную теплым физиологическим раствором. Для регистрации изменений межплеврального давления мы пользовались методом Büdingen (1897) с применением иглы. Острый конец иглы вкалывался в межплевральную щель, а тупой, посредством резиновой трубки, соединяясь с водяным манометром. Игла вкалывалась в 7-е или 8-е межреберье в области боковой поверхности грудной клетки с правой стороны.

В целях графической регистрации дыхательных движений плода, открытое колено манометра соединялось посредством резиновой трубки с мареевской капсулой. Кроме того, регистрация изменений межплеврального давления производилась косвенным методом — через пищевод, как указывалось в предыдущей работе (Аршавский, 1946). Опыты были поставлены на 55 плодах.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

У плода кошки, извлеченного из полости матки за 2—3 дня до естественных родов и сохраняющего связь с матерью через пуповину, отрицательное давление при каждом вдохе может достигать — 60 и даже в отдельных случаях — 70 мм H_2O . Плод, согреваемый теплым физиологическим раствором, находится в соприкосновении с воздухом. Как указывалось выше, невзирая на, казалось бы, большую величину отрицательного давления, образующегося во время вдоха, воздух в легкие не аспирируется. Перед вскрытием грудной клетки, чтобы избежать возможного перехода к внеутробному дыханию, в связи с операцией вскрытия, голова котенка обматывалась полотняной материей несколько раз таким образом, чтобы исключить аспирацию воздуха в дыхательные пути через ноздри и рот. Легкие плода, у которого мы наблюдали дыхательные движения в течение 30 мин. и дольше, при погружении в воду опускаются до дна, что указывает на состояние полного ателектаза.

Если у плода, сохраняющего связь с матерью, перевязать пуповину, после того как был зарегистрирован установившийся правильный ритм внутриутробных дыхательных движений, то можно видеть, что эти дви-

жения сохраняются еще некоторое время. После перевязки пуповины плод воспроизводит от 3 и, в иных случаях, до 8 дыхательных движений того же ритма, за этим наступает пауза, длящаяся от 30 сек. до 1½ мин. В двух случаях мы наблюдали, что между моментом перевязки пуповины и наступлением паузы имело место в одном случае 12 фетальных дыхательных движений, в другом — 15.

При осуществлении фетальных дыхательных движений в интервале между моментом перевязки пуповины и наступлением паузы межплевральное давление у некоторых плодов продолжает оставаться неизменным, колеблясь в пределах от 40 до 70 мм H_2O . Однако у большинства плодов можно наблюдать, что после перевязки пуповины межплевральное давление при каждом последующем дыхательном движении прогрессивно снижается. Вначале оно делается равным 30 мм H_2O , затем 20 мм H_2O , 10 мм H_2O , после чего наступает пауза. Фетальные дыхательные движения, прежде чем прекратиться, как бы постепенно угасают. После паузы наступают первые внеутробные дыхательные движения.

В предыдущей работе (Аршавский, 1946) мы указывали, что у плодов, в отличие от взрослых животных, отсутствует статическая депрессия, т. е. постоянное отрицательное давление в грудной полости, даже тогда, когда во время дыхательной паузы грудная клетка находится в спавшемся состоянии. При выдохе давление в межплевральной полости у плода возвращается к нулю. Во время паузы, в начальной ее части, межплевральное давление продолжает оставаться нулевым. В большинстве опытов можно наблюдать, что незадолго (примерно за 10—15 сек.) до наступления первого внеутробного дыхания межплевральное давление делается положительным, повышаясь в отдельных случаях до 50 мм H_2O . После этого наступает первое внеутробное дыхательное движение, при котором отрицательное давление в грудной полости достигает —100 и более миллиметров H_2O . У многих плодов отрицательное давление в грудной полости во время первых внеутробных инспираций доходит до —200 мм H_2O , достигая в отдельных случаях —240 мм H_2O . Через 10—25 сек. после первого внеутробного дыхательного движения наступает второе, перед которым межплевральное давление может вновь сделаться положительным. Примерно через такой же интервал времени (от 10 до 25 сек.) наступает третье внеутробное дыхательное движение, затем четвертое и т. д.

Образование положительного давления в межплевральной полости перед возникновением первого внеутробного дыхательного движения можно объяснить повышением силы тонического напряжения дыхательной мускулатуры. Мы полагаем, что при таком повышении силы тонического напряжения дыхательных мышц размер межплевральной щели может уменьшаться вследствие приближения стенки грудной клетки к висцеральной плевре легких. Когда тоническое напряжение переходит в сокращение дыхательной мускулатуры, при котором укорочение межреберных мышц и диафрагмы ведет к увеличению объема грудной клетки, положительное давление в межплевральной щели переходит в отрицательное.

Первые внеутробные дыхательные движения, характеризующиеся редким ритмом и чрезвычайно значительной амплитудой, могут длиться в течение 2—3 и, в отдельных случаях, до 10 мин., в зависимости от функциональной полноценности новорожденного котенка и близости срока естественных родов. После первых внеутробных дыхательных движений отрицательное давление в грудной полости при каждой инспирации делается все меньше и меньше. Снижение амплитуды дыхательных движений сопровождается одновременным учащением дыхательного

ритма, который у новорожденного котенка делается равным 60—70 в 1 мин. По мере того как устанавливается частый дыхательный ритм, межплевральное отрицательное давление при каждой инспирации постепенно снижается, делаясь равным —60 и —40 мм H_2O . Когда устанавливается типичный для новорожденного котенка частый дыхательный ритм, тогда отрицательное давление при каждой инспирации делается равным —20 мм H_2O . В грудной полости устанавливается постоянное отрицательное давление, сохраняющееся даже тогда, когда во время дыхательной паузы грудная клетка находится в спавшемся состоянии. Устанавливающаяся у новорожденного котенка статическая депрессия равна —10—15 мм H_2O .

Таким образом, при рождении (после перевязки пуповины), вслед за первыми, редкими по ритму и значительными по амплитуде внеутробными дыхательными движениями, устанавливается типичный для новорожденного котенка частый дыхательный ритм (рис. 1 и 2).

В опыте, приведенном на рис. 1, а, у плода кошки до перевязки пуповины межплевральное давление колебалось в пределах —40—50 мм H_2O . После перевязки пуповины уже во время 12-го дыхательного движения отрицательное давление равнялось —30 мм H_2O . При последующих дыхательных движениях отрицательное давление снизилось до —10 мм H_2O , после чего наступила пауза, длившаяся 66 сек.

После паузы наступили внеутробные дыхательные движения, сопровождающиеся образованием отрицательного давления, колеблющегося при отдельных инспирациях от —136 до —150 мм H_2O (рис. 1, б). Перед 1-м внеутробным дыхательным движением межплевральное давление достигло величины +45 мм H_2O . При выдохе после 1-го внеутробного дыхательного движения межплевральное давление дополнительно повысилось, достигнув в начале экспираторной паузы +65 мм H_2O . То же самое наблюдалось после 2-го внеутробного дыхательного движения. Только после 8-го внеутробного дыхательного движения межплевральное давление во время выдоха сделалось равным +16 мм H_2O . Через 8 мин. после перевязки пуповины межплевральное давление во время экспираторных пауз сделалось равным нулю. Через 14 мин. после перевязки пуповины (рис. 1, в) дыхательный ритм участился, достигнув 36 в 1 мин. Отрицательное давление во время каждой инспирации равнялось —50 мм H_2O . Межплевральное давление во время экспираторных пауз было равно нулю. Статическая депрессия еще не установилась. Дыхание, типичное для новорожденного котенка, установилось на 22-й минуте (рис. 1, в).

Аналогичную картину можно видеть и на рис. 2.

Описанный характер перехода от внутриутробных дыхательных движений к внеутробным является типичным. Переход этот может, однако, варьировать в деталях.

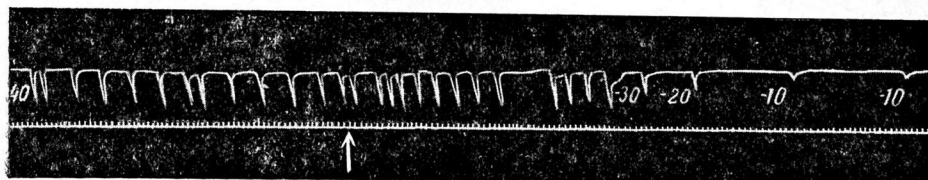
На рис. 3 представлен один из вариантов такого перехода.

На кривой можно видеть, что первое внеутробное дыхательное движение наступило через 40 сек. после перевязки пуповины. Величина образовавшегося при этом отрицательного давления равнялась —150 мм H_2O . При 6-м внеутробном дыхательном движении отрицательное давление достигло величины —240 мм H_2O . На 9-й минуте установились ритм и амплитуда дыхательных движений, типичные для новорожденного котенка.

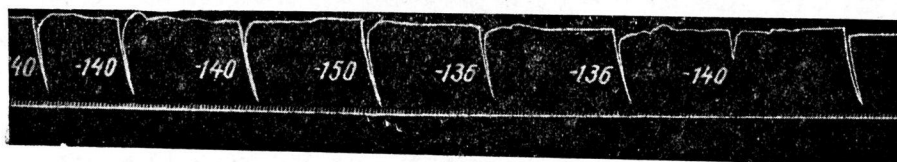
Полученные нами данные позволяют, таким образом, прийти к заключению, что для того, чтобы могли осуществиться первые внеутробные дыхательные движения, реализующие переход с плацентарного газообмена на легочный, необходимо создание силы, обеспечивающей расправление легких.

Такой силой является создание вакуума, величина давления которого у плода котенка должна быть не ниже -100 мм H_2O , чтобы легкие могли выйти из состояния ателектаза и впервые образовать легочную полость для поступления воздуха. То отрицательное давление, которое образуется при фетальных инспирациях, невзирая на сравнительно большую величину его, является недостаточным, чтобы вызвать расправление легких.

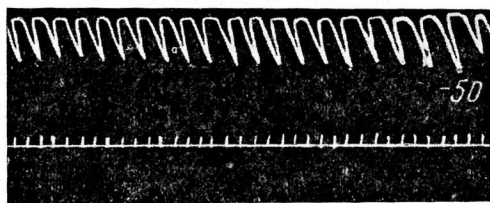
В предыдущей работе (Аршавский, 1946) мы указывали на то, что в отношении плода можно говорить об истинной щели в межплевраль-



а



б



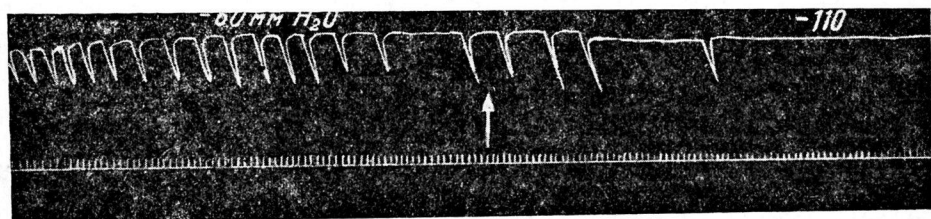
в

Рис. 1. Плод кошки, вес 86 г, длина 12,6 см.

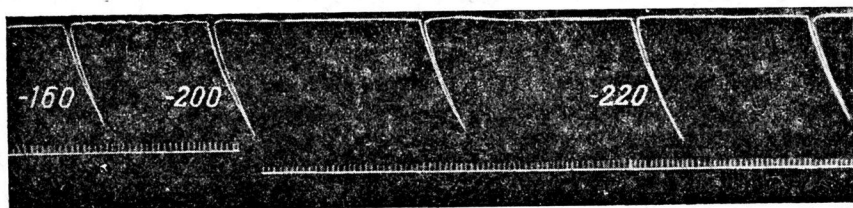
а — дыхательные движения до и после перевязки (↑) пуповины; б — внеутробные движения, наступившие после 66-секундной паузы; в — амплитуда и ритм дыхательных движений через 14 мин. после перевязки пуповины. Цифры — межплевральное давление в миллиметрах H_2O . На всех кинематограммах внизу отметка времени (по 1 сек.).

ной полости, размер которой увеличивается при каждом фетальном вдохе. У плода при вдохе висцеральная плевра не следует, повидимому, за париетальной, как это имеет место в постнатальном периоде. Для того, чтобы такое следование произошло, необходимо преодолеть сопротивление сил молекулярного сцепления, удерживающих друг относительно друга внутренние стенки альвеолярной полости. Для преодоления сопротивления необходимо создание вакуума указанной выше величины, при которой происходит растяжение альвеол и поступление воздуха в полость легких. Впервые создающееся в полости легких атмосферное давление воздуха является силой, обуславливающей тесное прилегание висцеральной плевро к париетальной, удерживаемое затем силами молекулярного сцепления. После того как такое прилегание осуществится

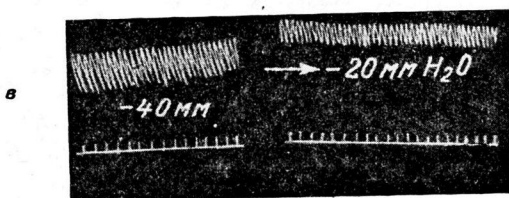
во всех точках соприкасающихся поверхностей висцеральной и париетальной плевры, исчезает щель в том виде, как она существовала во внутриутробном периоде. С этого момента висцеральная плевра начинает следовать за париетальной, и, вместе с тем, с этого же момента величина образующегося отрицательного давления при каждом вдохе значительно снижается.



а



б



в

Рис. 2. Плод кошки, вес 92 г, длина 12,8 см.

а — дыхательные движения до и после перевязки (↑) пуповины; б — внеутробные дыхательные движения, наступившие через 96 сек. после перевязки пуповины; в — дыхательные движения на 9-й минуте после перевязки пуповины; г — дыхательные движения на 12-й минуте после перевязки пуповины. Цифры — межплевральное давление в миллиметрах H_2O .

Полученные факты не укладываются в границы сложившихся представлений о механизме образования отрицательного давления в грудной полости.

Чтобы создать вакуум соответствующей величины, обеспечивающий растяжение альвеол, необходимо увеличение силы сокращения дыхательной мускулатуры.

Каков механизм изменения силы сокращения дыхательных мышц? В предыдущих работах (Аршавский, 1940; Аршавский и Озерецковская, 1943) нами было установлено, что первое внеутробное дыхание имеет спинальное происхождение. В этих работах, кроме того, было дано объяснение механизма возникновения дыхательной паузы. Первое внеутробное дыхание мы сочли выражением второго оптимума автома-

тического возбуждения тех же спинальных мотонейронов, которые до этого обеспечивали механизм регуляции фетального дыхания.

Будучи выражением второго оптимума активности, в том смысле, как это принято понимать, согласно данным и представлениям школы Введенского — Ухтомского, первые внеутробные инспираторные возбуждения спинальных мотонейронов дыхательной мускулатуры являются более интенсивными, чем инспираторное возбуждение тех же спинальных мотонейронов во внутриутробном периоде.

В серии исследований, входящих в настоящую работу, мы вновь убедились в правильности обнаруженного нами ранее механизма происхождения первого внеутробного дыхательного движения. Если у плода кошки, сохраняющего связь с матерью, сделать предварительную двухстороннюю перерезку блуждающих нервов на шее или предварительно перерезать спинной мозг под продолговатым до перевязки пуповины, после чего через некоторый период времени перевязать последнюю, то описанный нами тип перехода от внутриутробного дыхания к внеутробному в существенных чертах сохраняется почти полностью. Ваготомированный или спинальный новорожденный котенок осуществляет

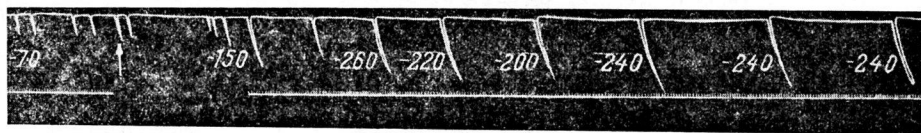


Рис. 3. Плод кошки, вес 96 г, длина 12,4 см.

Дыхательные движения до и после перевязки (↑) пуповины. Цифры — межплевральное давление в миллиметрах H_2O .

первые внеутробные дыхательные движения такого же редкого ритма и значительной амплитуды, как и нормальный новорожденный котенок. Однако у последнего очень скоро осуществляется переход к типичному частому дыхательному ритму, при котором каждая инспирация сопровождается уже малой величиной отрицательного давления. У спинальных и ваготомированных новорожденных котят этот переход не осуществляется. При этом они погибают от асфиксии при редких спинальных дыханиях через интервал времени от 30 мин. до 1 часа.

Вышеописанный частый дыхательный ритм есть выражение перехода на бульбарную регуляцию дыхания. В своих опытах мы имели возможность убедиться, что впервые начинающие функционировать афферентные волокна блуждающего нерва включают в работу центральный механизм продолговатого мозга после первых внеутробных дыхательных движений. Функционировавший во внутриутробном периоде спинальный дыхательный центр обогащается новым звеном *formationis reticularis* продолговатого мозга, что создает новую структуру дыхательного центра.

На рис. 4 и 5 представлены схемы нервной регуляции деятельности дыхательной мускулатуры во внутриутробном периоде и при переходе от внутриутробного дыхания к внеутробному. Схемы позволяют видеть, что спинальные мотонейроны впервые находят рефлекторное применение в качестве общего конечного пути в проприоцептивной рефлекторной регуляции дыхания после первых внеутробных дыхательных движений.

Если с помощью кесарева сечения извлечь плод из полости матки не за 2—3 дня до естественных родов, а за 6—8 дней, то после перевязки пуповины, вслед за наступающей дыхательной паузой возникают

значительные по амплитуде и редкие по ритму обычные внеутробные дыхательные движения. Они длятся от 20 до 70 мин., после чего плод гибнет от асфиксии. Переход к бульбарной регуляции не осуществляется. На рис. 6 приведены кривые, полученные в одном из опытов этого

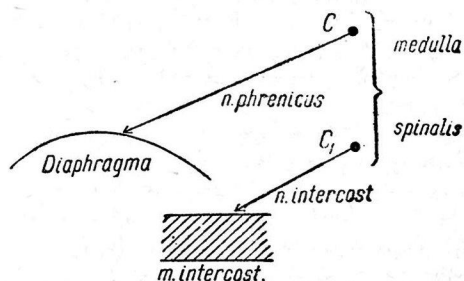


Рис. 4. Схема нервной регуляции деятельности дыхательной мускулатуры во внутриутробном периоде.

C и C_1 — спинальные мотонейроны.

рода. На рисунке видно, что при первых внеутробных дыхательных движениях отрицательное давление резко увеличилось, достигнув — 100—110 мм H_2O . Через 35 мин. после перевязки пуповины плод погиб. Легкие плода, извлеченные из грудной полости и опущенные в воду, погружались в нее, но не достигли дна, обнаружив тем самым

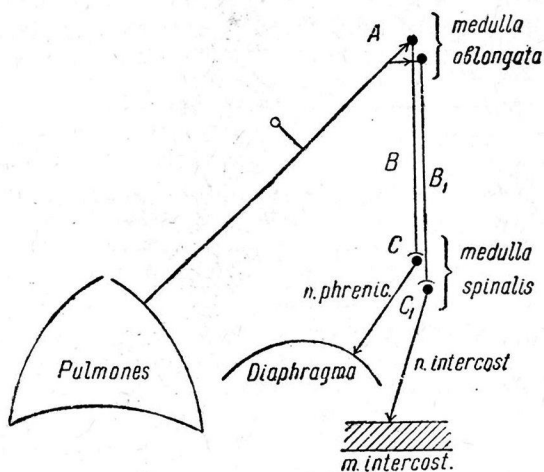


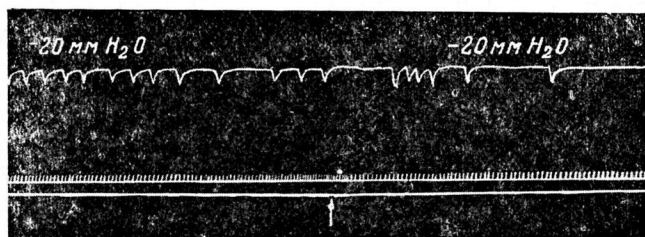
Рис. 5. Схема преобразования функциональной структуры дыхательного центра при переходе от внутриутробного дыхания к внеутробному.

A — легочные афферентные волокна $n. vagi$; BB_1 — ретикуло-спинальный путь; CC_1 — спинальные мотонейроны.

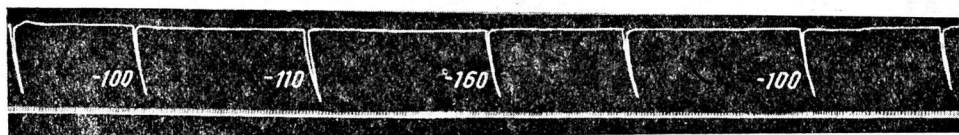
частичное расправление альвеол. Оно, однако, оказалось недостаточным для адекватной стимуляции рецепторов блуждающего нерва в легких, вследствие чего переход к бульбарной регуляции не смог реализоваться.

При тщательном вскрытии грудной полости можно было видеть наличие обычной межплевральной щели, типичной для плода, и отсутствие тесного прилегания висцеральной плевры к париетальной. Отри-

цательное давление, равное — 100 мм H_2O , будучи иногда достаточным, чтобы вызвать полное расправление легких у плодов, близких к естественным родам, является недостаточным для плодов за 6—8 дней до родов. Из наблюдений, сделанных над плодами, извлеченными за 6—8 дней до естественных родов, мы приходим к заключению, что одного создания вакуума соответствующей величины еще недостаточно, чтобы обусловить тесное прилегание одного листка плевры к другому и удержание их друг относительно друга силами молекулярного сцепления. Это возможно при условии, если при растяжении альвеол, в полость последних входит в достаточном количестве воздух, который силой атмосферного давления обуславливает тесное прилегание соприкасающихся поверхностей обоих плевральных листков. У таких плодов,



а



б

Рис. 6. Плод кошки, вес 53,5 г, длина 10,6 см.

а — дыхательные движения до и после перевязки (↑) пуповины; б — первые внеутробные дыхательные движения. Цифры — межплевральное давление в миллиметрах H_2O .

преждевременно рожденных с помощью кесарева сечения, характер внеутробных дыханий почти полностью совпадает с таковым у ваготомированных плодов, извлекаемых из полости матки в более поздние сроки беременности.

ВЫВОДЫ

1. К концу беременности кошки у извлеченного плода, связанного с матерью через пуповину и находящегося в соприкосновении с воздухом, последний не аспирируется в легкие, невзирая на наличие фетальных дыхательных движений. Незадолго до естественных родов величина образующегося отрицательного давления при внутриутробных инспирациях может достигать до — 60—70 мм H_2O .

2. После перевязки пуповины происходит постепенное угнетение дыхательных движений, после чего наступает дыхательная пауза, длящаяся от 40 сек. до 1½ мин. Дыхательная пауза обрывается возникновением первых внеутробных дыхательных движений, амплитуда которых заметно превосходит амплитуду дыхательных движений до перевязки пуповины.

3. Величина отрицательного давления, образующегося во время первых внеутробных инспираторных движений, равна — 100 и более милли-

метров H_2O . Эта величина отрицательного давления является силой, впервые обуславливающей расправление легких, с образованием в ней легкой полости для поступления воздуха при первых инспирациях.

4. Первые внеутробные дыхательные движения, значительные по амплитуде и редкие по ритму, имеют спинальное происхождение. Они обязаны более сильному автоматическому возбуждению (второй оптимум, по Ухтомскому) тех же спинальных мотонейронов, с помощью которых осуществляются внутриутробные дыхательные движения.

5. Переход к бульбарной регуляции дыхания находит свое выражение в уменьшении амплитуды дыхательных движений и в увеличении их ритма до 60—70 в 1 мин. При окончательном установлении бульбарной регуляции дыхания, обеспечивающей частый дыхательный ритм новорожденного котенка, отрицательное давление при каждой инспирации делается равным -20 мм H_2O .

6. После того, как устанавливается бульбарная регуляция дыхания, возникает статическая депрессия, отсутствующая при внутриутробных дыханиях и первых внеутробных. В грудной полости устанавливается постоянное отрицательное давление (-10 , -20 мм H_2O), сохраняющееся даже тогда, когда во время дыхательной паузы грудная клетка находится в спавшемся состоянии.

ЛИТЕРАТУРА

- Аршавский И. А., Физиолог. журн. СССР, 29, 417 и 517, 1940; 32, 495, 1946.
Аршавский И. А. и Н. Е. Озерецковская, Бюлл. exper. биол. и мед., 15, 42, 1943.
Крючкова А. П., Физиолог. журн. СССР, 24, 523, 1933.
Benecke E., Beiträge f. path. Anat. u. allg. Pathol., 100, 515, 1938.
Büdingen, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., 29, 245, 1897.
Geyl A., Arch. f. Gynäkol., 15, 385, 1880.
Snyder F. a. Rosenfeld, J. Amer. med. Asso., 108, 1946, 1937.
Walz W., Monatschr. f. Geburtssch. u. Gynäkol., 60, 331, 1922.
Windle W., R. Becker, E. Barth a. M. Schulz, Surg., Gynec., Obst., 69, 705, 1939.
Wislocky G. B., Contr. Embryol., 77, 47, 1920.
-

О ПЕРЕОЦЕНКЕ НЕКОТОРЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОВ

(К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ СИМПАТИЧЕСКОГО НЕРВА НА ХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ
В СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЕ)*В. Н. Борсук, Н. А. Вержбинская, Е. М. Крепс, Н. И. Михельсон*
и В. В. Стрельцов

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

Поступило 12 V 1947

В 1934 г. нами была опубликована статья, являвшаяся результатом трехлетней (1928—1931) упорной работы целого коллектива.

Целью этой работы было изучить влияние симпатического нерва на химические процессы в работающей скелетной мышце лягушки. Сопоставлялись две серии опытов. В первой серии мускулатура одной задней конечности выполняла под влиянием электрического раздражения двигательных нервов работу. На высоте тетануса обе конечности, работающая и покойная, быстро фиксировались обильной струей жидкого воздуха.

В другой серии опытов, за 1 минуту до начала раздражения двигательных нервов на узлы симпатической цепочки одной стороны накладывалась ватка, смоченная 0.25%-м раствором никотина. Никотин продолжал действовать и в течение раздражения двигательного нерва конечности этой стороны. Как и в первой серии, на высоте тетануса обе конечности фиксировались жидким воздухом. Замороженная мускулатура растиралась в порошок и навески этого порошка брались для определения молочной кислоты, свободного сахара, общих углеводов, фосфорных соединений и для определения буферных свойств путем потенциометрического титрования. Определялось 5 фосфорных фракций: фосфаген, ортофосфат, пирофосфат, гексозофосфат и аденилфосфат. Величина изометрической работы измерялась площадью миограммы (напряжение $\times$ время).

Исследование дало следующие результаты. Величина работы в опытах 1-й и 2-й серий не обнаруживала сколько-нибудь заметной разницы. Абсолютная величина накопления молочной кислоты и эта же величина, отнесенная к единице произведенной работы, так же не показала изменения под влиянием раздражения симпатической нервной системы. Исследования фосфагена, ортофосфата, гексозофосфорной и адениловой фракций также дали неопределенные результаты и влияние раздражения симпатического нерва не обнаружилось и в этих фракциях.

Только одна фосфорная фракция — именно, пирофосфорная фракция, т. е. фосфор, отщепляемый в виде двух молекул ортофосфата при 7-минутном кипячении в нормальной HCl по Lohmann дала более интересные результаты. В опытах 1-й серии (без раздражения симпатического нерва) пирофосфат дает обычное снижение после работы. Во 2-й серии (раздражение симпатического нерва) почти в половине опытов содержание пирофосфата после работы не только не снизилось, но даже повысилось по сравнению с парной покойной мышцей. В первой серии никогда не наблюдалось одновременного увеличения содержания ортофосфата и пирофосфата. Во всех случаях при повышении содержания ортофосфата, содер-

жание пирофосфата снижалось. Наоборот, во второй серии часто наблюдалось одновременное увеличение содержания орто- и пирофосфата.

В ту пору, когда велось данное исследование, считалось, что пирофосфаты существуют в мышце, как свободная неорганическая фосфорная соль. Никакого существенного вклада в энергетический баланс мышцы это фосфорное соединение не могло вносить, так как пирофосфорная кислота не является носителем значительных количеств энергии. Никакой определенной физиологической роли этому соединению не приписывалось. Понятно, поэтому, что какие-нибудь особые выводы из полученных нами результатов для уяснения роли симпатической нервной системы сделать было трудно.

Но в 1933 г. Lohmann установил, что свободного пирофосфата в мышце нет, что две фосфорные группы отщепляются от сложного органического комплекса, от соединения пирофосфата с адениловой кислотой или аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Таким образом, то, что мы определяли как пирофосфат, в действительности были две фосфорные группы, отщеплявшиеся от АТФ, или, другими словами, мы определяли самое АТФ.

В дальнейшем, многочисленными и всем известными работами различных авторов была установлена исключительно важная роль аденозинтрифосфорной кислоты в энергетике мышечного сокращения, и показано, что связь адениловой кислоты с фосфорными группами является исключительно богатой энергией макроэргической связью. Было показано, что в сопряженных с гликолизом, а также и со спиртовым брожением процессах фосфорилирования доминирующая роль принадлежит именно АТФ, что в процессе мышечного сокращения источником энергии является АТФ. Наконец, работами Энгельгардта и его сотрудников было показано, что и процесс дыхания связан с фосфорилированием и в этом фосфорилировании опять-таки первое место принадлежит аденозинтрифосфорной кислоте. Таким образом АТФ занимает центральное место во всей энергетике живой клетки и, в частности, скелетной мышцы.

Наши старые факты в свете новых исследований получают совсем другой смысл. Не вдаваясь в анализ механизма этого явления, можно сказать, что симпатическое влияние на химические процессы в мышце выражается в том, что, несмотря на производимую мышцей работу, основной источник энергии — АТФ — за тот же отрезок времени может в итоге оказаться, неизрасходованным. Сберегается наиболее богатое энергией фосфорное соединение и не только сберегается, но, повидимому, даже создается вновь за счет каких-то других фосфорных групп, не обязательно за счет ортофосфата. В балансе между распадом и ресинтезом АТФ перевес может оказаться на стороне ресинтеза. Это создание новых молекул АТФ — основного энергетического аккумулятора мышцы — идет, несмотря на то, что в это время мышца прodelьивает напряженную работу. Таким образом, симпатическая иннервация оказывает прямое воздействие на ход химических процессов, идущих в мышце. В этом, вероятно, состоит один из компонентов механизма замечательного симпатического влияния на работающую скелетную мышцу, известного под названием феномена Орбели — Гинецинского и являющегося частным случаем адаптационно-трофического влияния симпатической нервной системы. Наши данные являются одним из наиболее бесспорных доказательств именно трофического характера этого влияния.

ЛИТЕРАТУРА

- Борсук В. Н., Н. А. Вержбинская, Е. М. Крепс, Н. И. Михельсон и В. В. Стрельцов. Физиол. журн. СССР, 17, 174, 1934.
Lohmann K., Biochem. Zschr., 203, 179, 1928.

СПОСОБНОСТЬ К РАЗВИТИЮ ТОНУСОПОДОБНЫХ СОКРАЩЕНИЙ В РАЗЛИЧНЫХ МЫШЦАХ ЛЯГУШКИ

С. М. Верецагин

Лаборатория сравнительной физиологии Физиологического института им. акад. А. А. Ухтомского Ленинградского Государственного университета

Поступило 15 IV 1946

В 1930 г. Жуков отметил, что „вслед за парадоксальной стадией (парабиоз, вызываемый действием щелочей) проводимость не исчезала так быстро, как это бывает обычно, а спускалась очень постепенно (протокол № 8), причем в ответ на раздражение с дальних электродов мышца давала очень замедленные, „тягучие“ сокращения, увеличивающиеся с усилением раздражения (миограмма № 3). По мере падения проводимости высота их все более уменьшается, а „тягучесть“ увеличивается. Та же картина, только в обратном порядке, получалась и при восстановлении от парабиоза“.

Как затем выяснилось, феномен „тонусоподобных сокращений“ скелетной мышцы лягушки был впервые отмечен Goldscheider (1891) в условиях прохождения импульсов через участок альтерации, созданной спиртом или никотином.

Одновременно с Жуковым и независимо от него, на этот феномен было обращено внимание Макаровым и Свердловым. Макаров (1932, 1939) обнаружил тонусоподобные эффекты в позднюю стадию парабиоза, вызванного сдавливанием нерва, наркотизированием его, приложением кокаина. Свердлов (Swerdlhoff, 1933, 1934) сделал первые попытки экспериментального анализа этого явления. Далее Жуков (1935) отметил появление тонусоподобных сокращений при развитии холодового парабиоза, а Болдырев и Квасов (1934) — калийного.

До сих пор, однако, природа тонусоподобных эффектов остается загадочной. Гипотезы, которые были выдвинуты Макаровым, Свердловым, Болдыревым и Квасовым, кажутся нам весьма спорными. Несомненно, что для выяснения этого вопроса еще необходима большая экспериментальная работа. Эта работа является тем более необходимой, что вопрос о физиологических механизмах тонусоподобных сокращений далеко выходит за рамки простой детализации парабиотических явлений. Тонусоподобные сокращения, по своей медленности, слитности, неутомляемости, пластичности, по малой величине развиваемого напряжения, чрезвычайно напоминают истинные тонические сокращения скелетных мышц, наблюдаемые в условиях естественной иннервации из нервных центров. Как известно, до сих пор вопрос о периферическом механизме тонуса, так же как и вопрос об его иннервации, остаются неразрешенными. Нельзя ли предположить, что „феномен тонусоподобных сокращений“ является своеобразной моделью естественного физиологического тонуса и что его

анализ поможет нам осветить вопрос о природе истинных тонических сокращений?

Как показали исследования Свердлова (Swerdloff, 1933), в формировании тонусоподобных эффектов принимают участие два различных механизма: а) участок альтерации, парабיוза, где происходит изменение потока нервных импульсов, б) периферическое нервно-мышечное звено, где видоизмененные нервные воздействия приводят к возникновению тонусоподобных сокращений. Как должны измениться импульсы в участке альтерации, чтобы они могли вызвать тонусоподобное сокращение? Каков способ воздействия этих импульсов на периферический сократительный прибор, когда вместо тетануса получаются слитные тонусоподобные эффекты? В настоящей работе сделана попытка подойти к разрешению этого последнего вопроса.

Как известно, на скелетных мышцах лягушки можно наблюдать еще один род „тонусоподобных сокращений“. Это так называемая „ацетилхолиновая контрактура“ — длительное неколебательное сокращение мышцы, возникающее при нанесении на нее слабых растворов ацетилхолина. Как показали исследования многочисленных авторов (см. у Гинецинского и Михельсон, 1937), в отличие от многих других контрактур, ацетилхо-

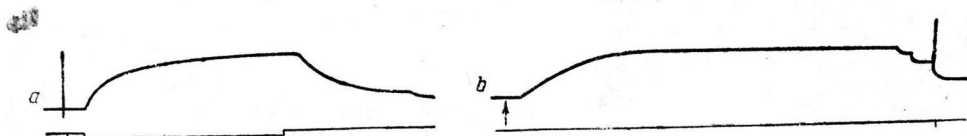


Рис. 1. Сопоставление тонусоподобного сокращения и ацетилхолиновой контрактуры. а — тонусоподобное сокращение на фоне катодической поляризации нерва; ток 10 μ А; частота 75 в сек., расстояние катушек = 18 см; б — тонусоподобное сокращение в ответ на смазывание раствором ацетилхолина 1:50 000. Обе кривые записаны на икроножной мышце.

линовое сокращение является нормальным физиологическим актом. И при воздействии натуральных нервных импульсов в мионевральных аппаратах образуется ацетилхолин, который, действуя на одни мышечные волокна, вызывает быстрые тетанические сокращения, действуя на другие — длительные тонические эффекты. В зависимости от соотношения между количеством „тетанических“ и „тонических“ волокон различные мышцы по-разному отвечают как на импульсы, приходящие с нерва, так и на приложение ацетилхолина извне. Там, где тонических волокон много, сокращение мышцы сопровождается отчетливым тоническим компонентом и реакция на ацетилхолин хорошо выражена (например *m. rectus abdominis*). Там же, где тонических волокон нет, сокращение и расслабление мышцы протекает быстро и резко и ацетилхолиновая контрактура очень слаба или совсем отсутствует (например *m. sartorius*).

По целому ряду признаков тонусоподобные сокращения, получаемые в наших условиях, сходны с ацетилхолиновой контрактурой (рис. 1). И в том, и в другом случае сокращение развивается постепенно и плавно, а расслабление очень растянуто. В обоих случаях сокращенная мышца приобретает свойства пластичности; будучи насильственно растянута или сокращена, она остается в новом, приданном ей положении. В обоих случаях сокращение может быть воспроизведено на одной и той же мышце любое число раз. Может быть, действительно, периферический механизм тонусоподобных сокращений тождествен с механизмом ацетилхолиновой контрактуры? Если это предположение правильно, то тогда тонусоподобные сокращения должны характеризоваться рядом определенных признаков. Так, например, если наши тонусоподобные эффекты

действительно стоят в родстве с ацетилхолиновыми тоническими сокращениями, то они должны хорошо выявляться в „тонических“ мышцах и отсутствовать в „нетонических“. Посмотрим, так ли это на самом деле.

МЕТОДИКА

Для опытов употреблялись следующие нервно-мышечные системы:

- а) *n. ischiadicus* — *m. gastrocnemius*,
- б) *n. ischiadicus* — *m. ileofibularis*,
- в) 4-й, 5-й и 6-й спинальные нервы — *m. rectus abdominis*,
- г) *n. ischiadicus* — *m. sartorius*.

Исследуемый препарат помещался во влажную камеру; нерв располагался на трех парах электродов (рис. 2). Неполаризующиеся электроды *A* и *B* служили для создания участка катодической депрессии в точке *A*. Силу постоянного тока можно было варьировать с помощью реохорда и измерять микроамперметром. Обычно она бралась равной 5–10 μ A; при этом интересующие нас явления развивались постепенно через 10–15 мин. Электроды *C* помещались в нейтральной точке и служили для раздражения нерва индукционным током. В первичной цепи катушки Дюбуа-Реймона находились прерыватель

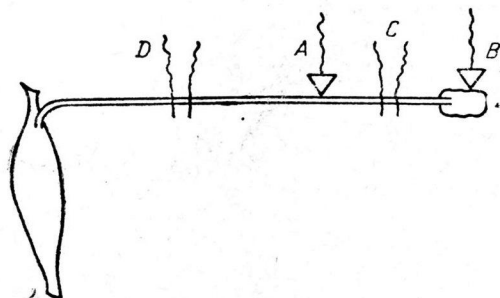


Рис. 2. Схема расположения электродов.

Трепье или Бернштейна и аккумулятор в 4–6 V. Электроды *D* являлись контрольными и питались от самостоятельной индукционной цепи. Сокращения мышцы с помощью шведского рычажка регистрировались на кимографе в условиях изотонического режима. Обычная температура 10–15° C.

Необходимо иметь в виду, что тонусоподобные сокращения получаются хорошо лишь на упитанных осенних лягушках. На истощенных зимних и весенних экземплярах наблюдать их удастся очень редко.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

а) Опыты на *m. gastrocnemius*. Согласно литературным данным (Risser, 1926; Wachholder, 1932; Sommerkamp, 1928; Krüger, Duspiva и Führlinger, 1932), икроножная мышца является типичной смешанной мышцей, способной и к быстрым тетаническим сокращениям, и к тонусу. Ацетилхолиновая контрактура выражена на ней весьма отчетливо. В полном соответствии с этим, тонусоподобные эффекты на икроножной мышце получаются очень легко. Из рис. 3. видно, что через 10 мин. пропускания постоянного тока силой 10 μ A, характер сокращения мышцы начинает резко изменяться. Вместо колеблющегося нестойкого тетануса, который имел место до этого (парадоксальная стадия проведения) мышца начинает давать все более и более слитные сокращения, постепенно нарастающие и столь же постепенно спадающие по прекращении раздражения (рис. 3, б). Наконец, появляются чистые тонусоподобные эффекты, не осложненные тетаническими вздрагиваниями (рис. 3, с). На мышце при этом не заметно никакой фибрилляции; на ее поверхности обычно образуется несколько поперечных валиков и впадин, стоящих неподвижно во все время сокращения. Мышца кажется застывшей в новом укороченном положении. При дальнейшем развитии блока „тягучесть“ тонусоподобных сокращений

возрастает все больше и больше, высота их снижается и, наконец, наступает полная непроводимость. Помимо медленности возрастания и ниспадения тонусоподобные сокращения характеризуются чрезвычайной слитностью. Даже такие редкие раздражения, как, например, 1.25 в сек. (см. конец рис. 6), могут поддерживать гладкое неколебательное сокращение.

Тонусоподобные сокращения характеризуются далее своей неустойчивостью. Из рис. 4 видно, что раз вызванное тоническое сокращение

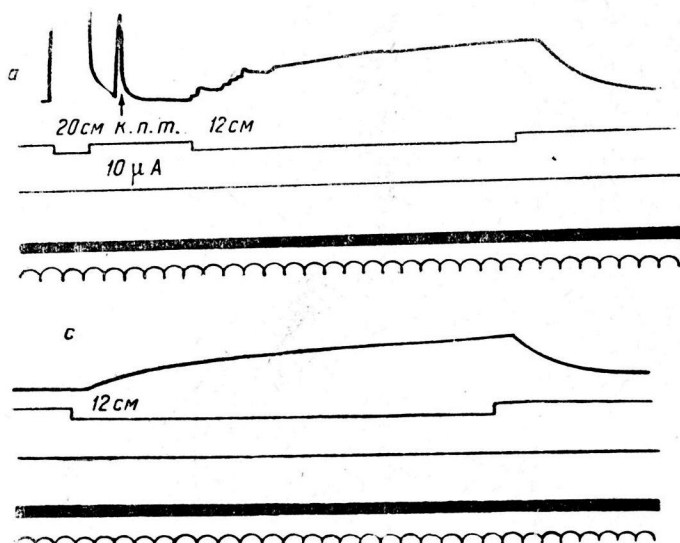


Рис. 3. Формирование тонусоподобных эффектов в икроножной мышце. Частота раздражения 50 в сек., сила (р. к.) указана на миограммах.

a — нормальный тетанус; *b* — тип сокращения через 10 мин. катодической поляризации током 10 μ A; *c* — то же через 12 мин. поляризации. Отметка времени = 1 сек. (как и во всех последующих миограммах).

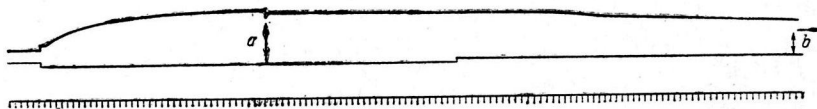


Рис. 4. Неустойчивость тонусоподобного сокращения. Частота раздражения 50 в сек., р. к. = 25 см. Катодическая поляризация; ток 5 μ A. В точке *a* кимограф остановлен на 50 мин., раздражение непрерывно. В точке *b* остановка кимографа на 10 мин.

может продолжаться без каких-либо признаков утомления в течение целого часа. Само собой разумеется, что глубина блока должна при этом поддерживаться постоянной.

Мышца, находящаяся в состоянии тонусоподобного сокращения, приобретает свойства пластичности. Если мышцу механически растянуть или сжать, то она сохраняет новую приданную ей длину. Если в начале тонического сокращения дать мышце возможность укоротиться, например посредством механического толчка по миографу или посредством накладывания одиночного быстрого сокращения с электродов *D*, то мышца переходит к новому, более высокому, уровню тонуса (рис. 5, *a* и *b*). Наоборот, если такие же воздействия приложить на фоне установившегося тонического steady-state или на фоне нисходящей кривой (по прекраще-

нии раздражения), то после каждого вздрагивания мышца переходит к более низкому уровню тонуса (рис. 5, с). Эти наблюдения свидетельствуют о том, что медленность возрастания и ниспадения тонусоподобного эффекта, равно как его слитность и стойкость в значительной мере обеспечиваются вязко-пластическими свойствами каких-то элементов мышцы.

Для тонусоподобного эффекта очень характерен большой скрытый период сокращения и расслабления. При глубоких степенях блока и при малых частотах раздражения скрытый период сокращения может достигать 1—3 сек. После длительного раздражения скрытый период расслабления может растягиваться на еще больший отрезок времени, так, например, на рис. 4 он равен 6 сек. Так как даже после длительного скрытого периода сокращение и расслабление начинаются отчетливым перегибом кривой, то наличие скрытого периода вряд ли обусловлено вязко-пластическими сопротивлениями.

Наконец, очень характерна зависимость тонусоподобных сокращений от силы и частоты раздражения. Тонусоподобные эффекты получаются лишь при достаточно большой, обычно супермаксимальной силе раздражения. При ослаблении раздражающего тока тонусоподобные сокращения или ослабевают, или переходят в колеблющийся тетанус. Точно так же для вызова тонусоподобных сокращений необходима достаточная частота раздражения (оптимум 50—100 в сек.). Мы могли подтвердить данные прежних авторов, что тонусоподобные эффекты наблюдаются именно в ту стадию парабоза, когда одиночные или очень редкие стимулы уже не вызывают ответов мышцы. При этом очень интересно, что если редкие и сами по себе недействительные раздражения включить непосредственно за частой стимуляцией, вызвавшей тонус, то они оказываются способными поддерживать мышцу в сокращенном состоянии (рис. 6). Повидимому, этими же итеративными свойствами обусловлен и большой скрытый период сокращения (Swerdloff, 1933).

6) Опыты на *m. ileofibularis*. Согласно Sommerkamp (1928), *m. ileofibularis* содержит тетанические и тонические волокна, причем последние собраны в отдельный пучок, легко отделимый от остальной части мышцы. Оказалось, что на этой мышце можно получить и тонусоподобные эффекты. На рис. 7 слева представлен ответ мышцы на раздражение частотой 10 раз в сек., справа — на то же раздражение после

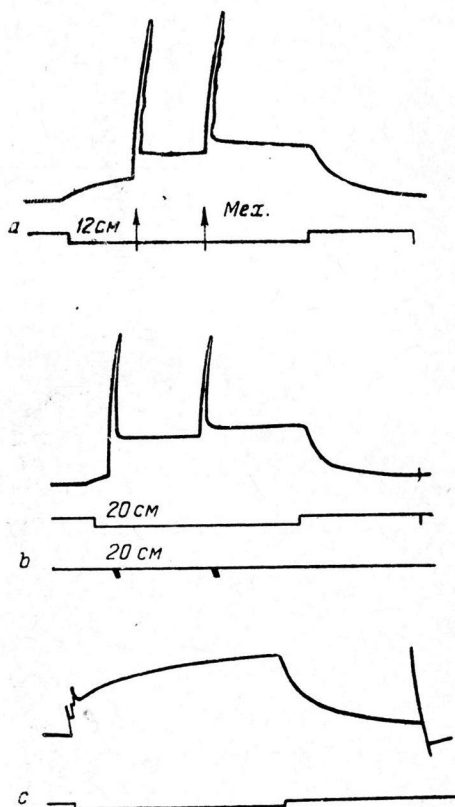


Рис. 5. Пластичность мышцы во время тонусоподобного сокращения.

а — высокие пики (механическое подталкивание миографа вверх); б — высокие пики (кратковременное раздражение с электродов D); с — быстрое вздрагивание в конце кривой расслабления (механическое подталкивание миографа вверх).

12-минутной поляризации нерва током в $5 \mu\text{A}$. Как мы видим, характер сокращения резко изменился. Вместо пачки раздельных одиночных [сокращений] получается медленно развивающийся неколебательный тонусоподобный эффект.

в) Опыты на *m. rectus abdominis*. Прямая мышца живота является типичной тонической мышцей. Уже в обычных условиях раз-

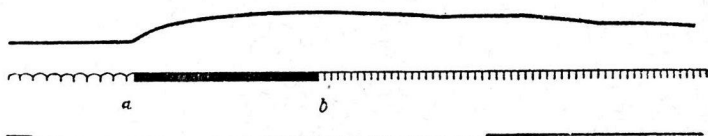


Рис. 6. Зависимость тонусоподобного сокращения от частоты раздражения. Верхний отметчик — частота раздражения, нижний — длительность раздражения.

В точке *a* мгновенный переход от частоты 1.25 в сек. к частоте 15 в сек.; в точке *b* — от частоты 15 в сек. к частоте 1.25 в сек., р. к. = 20 см. Катодическая поляризация; ток $10 \mu\text{A}$.

дражения ее сокращение бывает осложнено явственным тоническим компонентом. Уже на слабые концентрации ацетилхолина она реагирует сильной и длительной контрактурой. Гистологические исследования обнаружили в ней большое количество тонических волокон.

В полном соответствии с вышеуказанным было обнаружено, что на прямой брюшной мышце можно получить тонусоподобные сокращения.

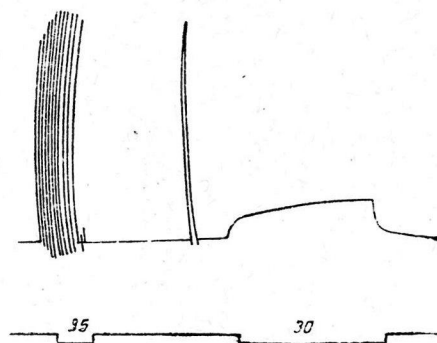


Рис. 7. Тонусоподобное сокращение *m. ileofibularis*. Частота раздражения 10 в сек. Сила раздражения (р. к.) указана на микрограмме. Правая кривая записана через 12 мин. катодической поляризации; ток $5 \mu\text{A}$.

На рис. 8 слева представлен ответ этой мышцы на раздражение 4-го, 5-го и 6-го спинальных нервов с частотой 100 в сек.; сильное тетаническое сокращение сопровождается явственным тоническим „горбом“ или „хвостом“. На этом же рисунке справа представлен ответ мышцы на такое же раздражение после 10-минутной катодической альтерации всех трех нервов между раздражающими электродами и мышцей. Перед нами типичное сильное тонусоподобное сокращение, которое отличается от аналогичных эффектов на икроножной мышце очень замедленным ослаблением по прекращении раздражения.

Нужно при этом отметить два обстоятельства: во-первых, *m. m. recti abd.*, взятые от различных экземпляров лягушки, могут сильно отличаться

по своим тоническим свойствам; в том случае, когда при обычном раздражении (без блокирования нервов) тонические элементы выражены слабо, тонусоподобный эффект менее интенсивен, приближаясь к тому, который свойствен, например, икроножной мышце; во-вторых, способность к развитию тонусоподобных сокращений оказывается легко рани-

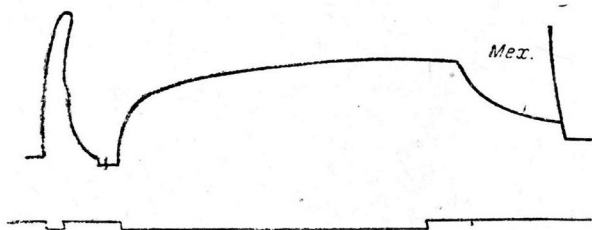


Рис. 8. Тонусоподобное сокращение *m. recti abdominis*. Частота раздражения 100 в сек., р. к. = 18 см. Правая кривая записана через 10 мин. катодической поляризации; ток 7 μ А. Быстрое вздрагивание в конце кривой расслабления — механическое подталкивание миографа вверх.

мой: слитные тонусоподобные эффекты получаются лишь на упитанных лягушках, при осторожной операции и заботливом содержании препарата.

г) Опыты на *m. sartorius*. Известно, что, в противоположность прямой мышце живота, портняжная мышца является типичной нетонической мышцей. В обычных условиях раздражения она дает быстро поднимающуюся и быстро ниспадающую кривую сокращения, не содержащую тонических элементов. На ацетилхолин она дает нестойкую и быстро преходящую контрактуру и то лишь при больших концентрациях этого вещества. Гистологически отличимых тонических волокон в ней не имеется.

Наши наблюдения показали, что типичных тонусоподобных сокращений у *m. sartorii* получить не удастся. Обычно, перед наступлением полной непроводимости, нервные импульсы, прошедшие через участок альтерации, вызывают не слитные тонусоподобные эффекты, а хаотические мышечные подергивания, напоминающие ответ мышцы на припороговые раздражения (рис. 9). Из всех 60 опытов, поставленных в разное время года, лишь в нескольких единичных случаях нам удалось записать нечто, напоминающее тонусоподобный эффект. Однако и в этих случаях слитность сокращения была очень несовершенна и растянутость кривой расслабления отсутствовала.

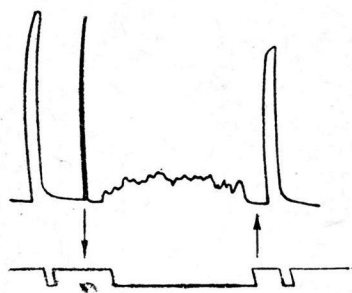


Рис. 9. Отсутствие тонусоподобных сокращений на *m. sartorius*. Частота 75 в сек., сила раздражения 20 см р. к.; ↓ — включение катодической поляризации; ток 10 μ А; ↑ — включение поляризации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, исследования, проведенные на четырех различных представителях скелетной мускулатуры лягушки, обнаружили, что, действительно, тонусоподобные сокращения хорошо получаются на тех мышцах, которые при воздействии ацетилхолина развивают сильные тонические эффекты, и что, напротив, на „нетонических мышцах“ их получить не удастся.

Таким образом, предположение о родстве периферического механизма тонусоподобных сокращений с механизмом ацетилхолиновых тонических эффектов в этих опытах находит свое подтверждение.

РЕЗЮМЕ

1. В настоящей работе была исследована возможность получить на различных типах скелетных мышц лягушки те „тонусоподобные сокращения“, которые известны для икроножной мышцы в условиях прохождения импульсов через участок парабриоза.

2. Оказалось, что тонусоподобные сокращения легко получаются на „тонических мышцах“, способных к развитию ацетилхолиновой контрактуры (*m. rectus abdominis*, *m. ileofibularis*, *m. gastrocnemius*), и не получаются на „нетонических мышцах“ (*m. sartorius*).

3. Эти факты делают вероятным предположение о родстве периферического механизма тонусоподобных сокращений с механизмом ацетилхолиновых тонических эффектов.

4. Был также отмечен факт сильной зависимости тонусоподобных сокращений от времени года, от общего состояния и упитанности животных, от тщательности препаровки и последующего содержания препарата.

ЛИТЕРАТУРА

- Болдырев В. Б. и Д. Г. Квасов, Тр. Физиолог. инст. ЛГУ, 14, 112, 1934.
 Гинецинский А. Г. и Н. И. Михельсон, Усп. совр. биол., 6, 339, 1937.
 Жуков Е. К., Сборн. работ физиолог. лабор. ЛГУ, посвященн. 25-летию научн. деятельн. А. А. Ухтомского, 38, 1930; Тр. Лен. общ. естеств., 64, 407, 1935.
 Макаров П. О. Физиолог. журн. СССР, 15, № 1—2, 1932; Тр. Лен. общ. естеств., 67, 3, 1939.
 Goldscheider, Zschr. f. klin. Med., 79, 1891.
 Krüger, Duspiva u. Führlinger, Pflüg. Arch., 237, 750, 1932.
 Risser O., Bethe's Handb., 8, Abt. 1, 1926.
 Sommerkamp, Arch. Exper. Path. u. Pharm., 128, 99, 1928.
 Swerdloff S. M., Pflüg. Arch., 232, 574, 1933; 235, 141, 1934.
 Wachholder, Pflüg. Arch., 226, 274, 1930; 229, 133, 1932.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ АГЕНТОВ НА ТОНУСОПОДОБНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ МЫШЦЫ ЛЯГУШКИ

С. М. Верещагин

Лаборатория сравнительной физиологии Физиологического института
им. акад. А. А. Ухтомского Ленинградского Государственного
университета

Поступило 15 IV 1946

Рядом авторов [Goldscheider, 1891; Жуков, 1935; Макаров, 1932; Свердлов (Swerdloff), 1933] было отмечено, что нервные импульсы, проходящие через участок определенной глубины альтерации, вызывают тонусоподобные сокращения скелетной мышцы лягушки. Этот тип мышечных сокращений по ряду признаков — по плавности и слитности, по неустойчивости, по пластичности и по малой величине напряжения — напоминает натуральные тонические сокращения, иннервируемые из нервных центров. Вопрос о периферическом механизме тонуса и о его иннервации до сих пор остается неразрешенным. Позволительно предположить, что анализ „феномена тонусоподобных сокращений“ позволит нам несколько приоткрыть завесу над природой тонуса.

Верещагин (1948), проводя сравнительное изучение тонусоподобных сокращений четырех скелетных мышц лягушки (*m. gastrocnemius*, *m. rectus abdominis*, *m. ileofibularis*, *m. sartorius*), обнаружил, что по миографической картине эти сокращения имеют большое сходство с другого рода тонусоподобными эффектами, а именно, с ацетилхолиновой контрактурой. Кроме того, оказалось, что мышцы (*m. gastrocnemius*, *m. rectus abd.*), содержащие определенный процент „тонических“ волокон, обладают способностью как к ацетилхолиновой контрактуре, так и к тонусоподобным сокращениям. Наоборот, на нетонических мышцах (*m. sartorius*) и тонусоподобные сокращения, и ацетилхолиновая контрактура выражены слабо или даже совсем отсутствуют. Это дало основание для заключения о вероятном родстве этих двух феноменов. Если наше предположение правильно, то тонусоподобные эффекты должны испытывать на себе такое же действие некоторых фармакологических агентов, как и ацетилхолиновые тонические сокращения. Настоящая работа и была посвящена проверке этого положения.

МЕТОДИКА

Объектами для исследования служили следующие нервно-мышечные системы *Ranae temporariae*:

- а) *n. ischiadicus* — *m. gastrocnemius*,
- б) *n. ischiadicus* — *m. sartorius*,
- в) 4-й, 5-й и 6-й спинальные нервы — *m. rectus abdominis*.

В опытах применялись растворы следующих фармакологических агентов: эзерина (1:50000), атропина (1:1000), пилокарпина (1:1000), кураре (1:1000) и вератрина (1:1000). Мышцы или смазывались раствором яда, или погружались в него, в последнем случае нерв помещался в ванночку с рингеровским раствором, не содержащим яда. Обработанный таким образом препарат помещался во влажную камеру. На нерв накладывались три пары электродов (рис. 1). Неполаризующиеся электроды *AB*, соединенные через реохорд с аккумулятором 4 В, служили для создания катодического блока в точке *A*. Сила постоянного тока варьировалась с помощью реохорда и обычно равнялась 5–10 μ A. При этом через 5–15 минут поляризации можно было наблюдать тонусо-

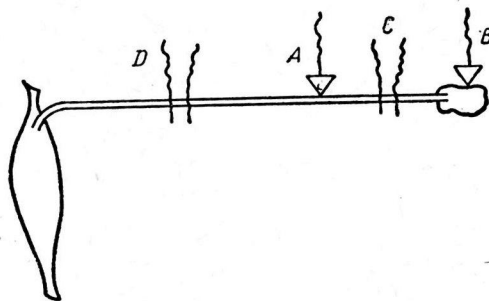


Рис. 1. Схема расположения электродов.

подобные эффекты. Раздражающие электроды *C* помещались в нейтральной точке. Для ритмических стимуляций применялся индукционный аппарат Дюбуа-Реймона. В первичной цепи катушки находились: система ключей, прерыватель Треппе или Бернштейна и аккумулятор в 6 В. Мышечные сокращения регистрировались на кимографе с помощью шведского рычажка, в условиях изотонического режима. Температура в лаборатории равнялась 10–15° Ц.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Опыты с эзеринном. Как известно, эзеринизация икроножной мышцы и прямой мышцы живота способствует развитию ацетилхолиновой контрактуры и усиливает тонический компонент сокращения (Гинцинский и Михельсон, 1937). По нашим наблюдениям отравление этих

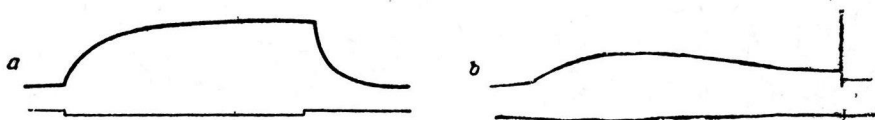


Рис. 2. Влияние эзерина на тонусоподобные сокращения икроножной мышцы. *a* — тонусоподобное сокращение свежей мышцы на фоне катодической поляризации нерва, ток 10 μ A, частота 50 в сек., р. к. = 20 см; *b* — тонусоподобное сокращение отравленной эзеринном мышцы.

мышц эзеринном настраивает их и к тонусоподобным сокращениям в условиях поляризации нерва. Из рис. 2 видно, что раздражения с электродов *C* с частотой 50 в сек. и силой 20 см по шкале индуктория (р. к.), при альтерации нерва постоянным током 10 μ A, вызывают на эзеринизированной мышце более устойчивые тонусоподобные эффекты, с сильно растянутым расслаблением после сокращения, чем до отравления эзеринном. Подобные данные были получены в 45 опытах.

Необходимо, однако, заметить, что эзерин увеличивает, главным образом, длительность тонического эффекта, но не его высоту. Часто интенсивность тонусоподобного сокращения при эзеринизации даже уменьшается, что, может быть, является следствием пессимального влияния избытка ацетилхолина.

Другие результаты были получены на портняжной мышце. На рис. 3 представлены кривые сокращений этой мышцы до и после отравления эзерином. Как известно, эзеринизация почти не влияет на характер сокращения *m. sartorii*. Отмечается лишь появление склонности к пессимальной реакции даже на относительно редкие раздражения (Гинецинский и Михель-

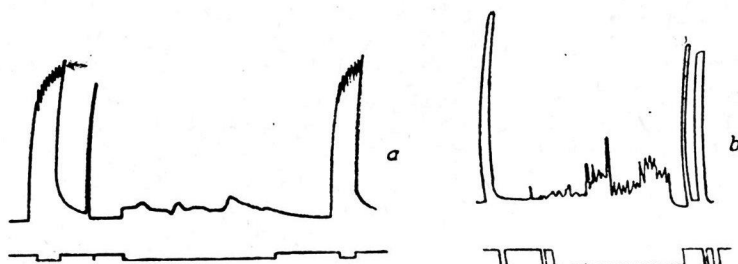


Рис. 3. Запись сокращений портняжной мышцы.

a — мышечные сокращения до отравления, сила поляризующего тока $5 \mu\text{A}$, частота 5 в сек., р. к. = 22 см; *b* — мышечный эффект после отравления эзерином.

сон, 1937). Точно так же и в наших опытах, в условиях поляризации нерва, эзерин не изменял картины мышечных сокращений — тонусоподобные эффекты отсутствовали, как и до альтерации.

Таким образом, влияние эзерина на ацетилхолиновую контрактуру и на наши тонусоподобные эффекты сходно.

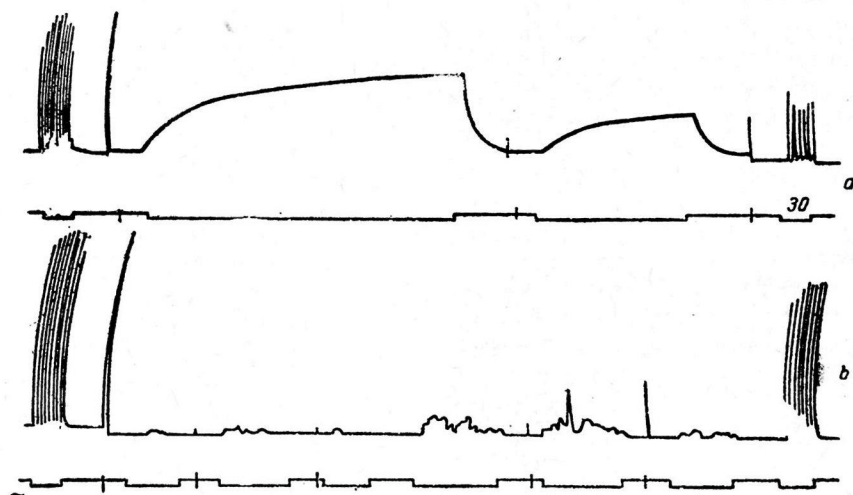


Рис. 4. Влияние атропина на мышечные сокращения икроножной мышцы.

a — до отравления, сила постоянного тока $10 \mu\text{A}$, частота 5 в сек., р. к. = 20 см; *b* — после отравления.

Опыты с атропинизацией. Согласно литературным данным, атропин угашает ацетилхолиновый эффект. Еще Risser установил, что ацетилхолиновая контрактура снимается воздействием атропина в концентрации 1:1000 (Гинецинский и Михельсон, 1937). Соответственные результаты мы получили и в тех 30 опытах, которые были посвящены изучению влияния атропина на тонусоподобные сокращения.

На рис. 4, а представлена запись тонусоподобного сокращения икроножной мышцы, полученная на свежем препарате. На раздражения частотой 5 в сек., при р. к. = 20 см с электродов С в условиях 10-минутной альтерации нерва постоянным током силой 5 μ А, мышца реагирует типичным тонусоподобным эффектом. После предварительной 10-минутной атропинизации мы видим иную картину. То же самое раздражение, при тех же условиях поляризации нерва, вызывает уже не тонусоподобные сокращения, а слабые тетанические эффекты (рис. 4, б). Как бы мы ни варьировали силу и частоту стимуляции и глубину блока, тонусоподобные эффекты на атропинизированной мышце получить не удается.

Опыты с пилокарпином. Как известно из работ Dale, ацетилхолин оказывает на сократительные элементы скелетной мышцы никотиноподобное, но не пилокарпиноподобное действие. Эти данные легли в основу отрицания парасимпатической иннервации тонуса. С этой точки зрения представляет интерес выяснить, не имеется ли связи между нашими тонусоподобными сокращениями и пилокарпиноподобными воздействиями на мышцу. Оказалось, что ни *m. gastrocnemius*, ни *m. rectus abdominis* в ответ на смазывание их раствором пилокарпина не дают никаких сокращений. 10-минутное выдерживание мышц в растворе пилокарпина не сказывается на способности к тонусоподобным сокращениям.

Опыты с кураризацией. Из работ Risser и других авторов известно угнетающее действие кураре на ацетилхолиновую контрактуру. В полном соответствии с этим мы наблюдали, что легкая кураризация, такая, которая почти не влияет на высоту тетануса, ликвидирует способность к тонусоподобным эффектам. Вместо них, по мере усиления катодической депрессии в точке А, на раздражения с электродов С получают лишь слабые клонические сокращения, постепенно исчезающие.

Всего подобных опытов было поставлено 35.

Опыты с вератрином. В настоящее время мы знаем, что термин „контрактура“ объединяет целый ряд явлений, общих по своему конечному эффекту, но различных по происхождению. В этом отношении очень интересно сопоставить контрактуры от ацетилхолина и от вератрина. Если в первом случае развитие контрактуры связано с процессами, происходящими в области нервно-мышечного синапса и рецептивной субстанции (Гинединский), то во втором она определяется изменениями в самих миофибриллах. Вератриновая контрактура так же хорошо получается на портняжной мышце, как и на брюшной. Яды, блокирующие ацетилхолиновый эффект, почти не влияют на эффект действия вератрина.

Если наши тонусоподобные сокращения по своей природе аналогичны ацетилхолиновому эффекту и связаны с теми же элементами сократительной системы, которые обуславливают ацетилхолиновый эффект, то обработка мышцы вератрином вряд ли будет иметь какое-либо отношение к тонусоподобным сокращениям. Так оно и оказалось. Вератринизация не способствовала появлению тонусоподобных сокращений в условиях альтерации нерва.

Верецагиным и Жуковым (1947) было показано, что в ответ на кратковременную тетанизацию седалищного нерва нормальная икроножная мышца реагирует сокращением, которое явственно распадается на тетанический „пик“ и тонический „хвост“, — вся кривая в целом сильно напоминает эффект действия вератрина. Как показали последние исследования Жукова, этот тонический „хвост“ имеет непосредственное отношение к длительным тонусоподобным эффектам: при блокировании нерва „пик“ исчезает раньше и оставшийся „хвост“ при удлинении раздражения превращается в чистое тонусоподобное сокращение. Ничего подобного не наблюдается с „пиком“ и „хвостом“ вератриноидной кривой. При постепенном развитии блока, вератриноидная кривая с электродов С

изменялась так же, как при простом ослаблении раздражения. Путем постепенной поляризации нерва невозможно отделить „хвост“ вератриноидного сокращения от его „пика“. Этим самым доказывается, что „хвост“ вератриноидной кривой не имеет никакого отношения к нашим тонусоподобным эффектам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя результаты всех вышеприведенных опытов, можно заключить, что между действием фармакологических агентов на способность скелетных мышц лягушки к тонусоподобным сокращениям (в условиях блокирования нерва) и на способность этих мышц к ацетилхолиновой контрактуре имеется большое сходство. Аналогия в действии ядов на эти два типа тонусоподобных эффектов, так же как и сходство миографической картины этих эффектов, говорит в пользу нашего предположения о вероятном родстве их периферического механизма. Повидимому, тонусоподобное сокращение является результатом воздействия на „тонические элементы“ мышцы того ацетилхолина, который появляется под влиянием приходящих нервных импульсов.

РЕЗЮМЕ

В настоящей работе было исследовано влияние некоторых фармакологических агентов на феномен тонусоподобных сокращений, полученных в условиях блокирования нерва. Обнаружилось, что способность к тонусоподобным сокращениям изменяется от воздействия на мышечный субстрат эзерина, атропина и кураре так же, как и способность к ацетилхолиновой контрактуре.

Эти данные подтверждают правильность нашего предположения о родстве периферических механизмов этих двух эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

- Вережагин С. М. В этом номере Физиологического журнала СССР.
Генетинский А. Г. и Н. И. Михельсон, Усп. совр. биол., 6, 339, 1937.
Жуков Е. К. Тр. Лен. общ. естеств., 64, 407, 1935.
Макаров П. О., Физиол. журн. СССР, 15, № 1—2, 1932.
Goldscheider, Zschr. f. klin. Med., 19, 1891.
Swerdlöff S. M., Pflüg. Arch., 232, 574, 1933.

ТЕТАНИЗИРОВАННОЕ ОДИНОЧНОЕ СОКРАЩЕНИЕ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО АППАРАТА В ОНТОГЕНЕЗЕ

А. А. Оганисян

Лаборатория возрастной физиологии Института педиатрии
Академии Медицинских Наук СССР

Поступило 25 VI 1946

Явление тетанизированного одиночного сокращения (т. о. с.), получившее название „феномен Введенского“, стало предметом детального изучения сравнительно недавно. Интерес к этому феномену объясняется, прежде всего, тем, что он позволяет в сравнительно простых условиях анализировать процессы, имеющие огромное значение в деятельности центральной нервной системы.

Ухтомский (1927) видит в образовании т. о. с. те условия, которые в наиболее простом своем выражении определяют механизм, лежащий в основе образования доминанты. Достаточно указать на работы самого Введенского (1906), Шишовой (1908), Keller (1928), Brown и Sherrington (1928), чтобы стало ясным значение, какое имеет анализ механизма т. о. с. для понимания основных процессов, характеризующих деятельность центральной нервной системы. Может ли феномен т. о. с. служить показателем свойств самого нервного проводника? В частности, может ли этот феномен служить своеобразной характеристикой лабильности нерва? Мы обратили внимание на то, что все авторы, работавшие с явлением т. о. с., единодушно отмечают возможность его воспроизведения не на каждом нервно-мышечном препарате. Так, например, Самойлов (Samoiloff, 1930) не мог получить феномена Введенского на летних лягушках. Короткин и Могендович (1929) обнаружили, что феномен этот получается не всегда и находится в зависимости от температуры в лаборатории. К такому выводу пришли также Киселев (Kisseleff, 1933) и Рябиновская (1935). На изменчивость этого феномена в зависимости от условий опыта имеется указание Васильева, Делова и Могендовича (1932).¹

Чтобы получить явление т. о. с. в случаях, когда оно отсутствует, требуется известная альтерация нерва.

Еще Введенским было замечено, что утомление или легкое подсыхание нерва способствуют развитию т. о. с. В опытах Рябиновской с альтерацией нерва (CO_2 , температура) феномен этот на зимних лягушках получался почти в каждом эксперименте.

Эти наблюдения дают возможность заключить, что т. о. с. только тогда находит благоприятную почву для своего развития, когда альтерация нервного прибора сопровождается понижением его лабильности

¹ Настоящая работа была выполнена в 1940 г. В 1945 г. опубликована работа Дамрина, в которой сообщается о невозможности получения т. о. с. на свежем нервно-мышечном препарате.

Аршавский (1934) наблюдал явление т. о. с. на шейном симпатическом нерве кошки, индикатором служили гладкие мышцы третьего века. Низкая лабильность симпатического нерва по сравнению с соматическим позволила обнаружить этот феномен не только на предварительно альтерированном нерве, но и на нормальном. Цитированные выше работы не оставляют, таким образом, сомнения в том, что лабильность нервно-мышечного прибора играет решающую роль в происхождении феномена т. о. с. Введенский объяснял этот феномен тем, что волна возбуждения, проходя через участок тетанизации, электротонически, подобно катоду гальванического тока, повышает временно возбудимость в этом участке, следствием чего и является кратковременное усиление тетануса. Исследованиями Васильева, Делова и Могендовича (1932), Киселева (Kissel'eff, 1933) и Рябиновской (1935) была установлена связь и зависимость возникновения и развития т. о. с. от остаточных, следовых низковольтных потенциалов волны возбуждения, идущей сверху.

Было показано, что все те влияния, которые способствуют увеличению амплитуды и длительности протекания низковольтных потенциалов (Amberson и Dawning, 1931; Graham, 1935), точно так же способствуют возникновению и развитию т. о. с. [Могендович, 1929; Васильев и Могендович (Wassil'eff и Mogendovitsch, 1930); Рябиновская, 1935]. Вместе с тем была показана огромная разница в величине амплитуды и длительности протекания следовых низковольтных потенциалов, с одной стороны, на соматических нервах (Gasser и Erlanger, 1929; Amberson и Dawning, 1931), с другой — на нервах беспозвоночных и в симпатических волокнах позвоночных (Lewin, 1927).

Согласно наблюдениям Lewin, в нервах беспозвоночных, т. е. в образовании заведомо низкой лабильности, следовые низковольтные потенциалы после одной волны возбуждения продолжают несколько секунд.

Исследованиями нашей лаборатории было установлено, что на ранних этапах онтогенеза нервно-мышечный аппарат характеризуется низкой лабильностью (Розанова, 1938b; Аршавский и Розанова, 1939).

В предыдущей работе мною было показано, что низкая лабильность нервно-мышечного аппарата на ранних этапах онтогенеза является одним из условий, определяющих градуированные эффекты ответных реакций в зависимости от силы и длительности раздражения (неподчинение так называемому правилу „все или ничего“). Нельзя ли думать, что низкая лабильность нервно-мышечного аппарата на ранних этапах онтогенеза является естественным условием, обеспечивающим возможность возникновения и развития т. о. с. без какой-либо необходимости прибегать к искусственной альтерации? Если с возрастом лабильность повышается, то естественно было предположить, что в условиях возрастающей лабильности феномен Введенского исчезнет, не найдя благоприятной почвы для своего развития.

Настоящая работа, выполненная по предложению и под руководством проф. И. А. Аршавского, имеет целью проследить явление т. о. с. в онтогенезе в аспекте вышеизложенных положений. Мы избрали объектом исследования нервно-мышечный аппарат теплокровного животного, физиологические характеристики которого хорошо изучены в нашей лаборатории.

МЕТОДИКА

Опыты ставились на крысах, начиная с первого дня рождения и до взрослого возраста. Под эфирным наркозом перерезался спинной мозг на границе между грудными и поясничными сегментами. Седалищный нерв обнажался на возможно большом

расстоянии и перерезался у самого выхода из позвоночника. Периферический конец нерва раздражался двумя парами серебряных электродов. Дистальные электроды служили для подпороговой тетанизации, проксимальные — для послыски одиночных максимальных индукционных ударов. Сокращения икроножной мышцы записывались на обыкновенном и на быстровращающемся кимографе. Подпороговая тетанизация производилась при помощи индукционной катушки Дюбуа-Реймона (4000 оборотов). Первичная спираль индукционного аппарата питалась от аккумулятора в 4 вольта. Прерыватель Бернштейна позволял варьировать частоту подпороговой тетанизации от 8 до 50 в 1 сек. у крысят в возрасте до 14—17 дней. У взрослых крыс частота подпороговой тетанизации составляла 50 и 100 в 1 сек. Частота 100 в 1 сек. достигалась при помощи камертона. Одиночные максимальные индукционные удары давались при помощи второго индуктора Дюбуа-Реймона. Ввиду малого протяжения нерва у новорожденных крысят, мы пользовались миниатюрными погружными электродами с межполюсным расстоянием в 1 мм. Расстояние между проксимальными и дистальными электродами у новорожденных крысят первых дней жизни составляло от 3 до 5 мм. Начиная с 8—10 дня это расстояние могло быть уже равным 8 мм. У взрослых крыс оно равнялось 15 мм. В целях контроля, на взрослых крысах ставились опыты, в которых расстояние между проксимальными и дистальными электродами равнялось 3 мм. Тщательная препаровка предупреждала возможность травмирования и тем самым — альтерации нерва. Были поставлены опыты на 30 животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Полученные данные позволяют разбить исследованных нами подопытных животных на 2 возрастные группы. В первую возрастную группу входят крысята до 14—17 дней жизни. Во вторую группу входят крысы старше указанного возраста.

В пределах первой возрастной группы т. о. с. получается, как правило, в каждом опыте при любой частоте подпороговой тетанизации от 8 в 1 сек. и выше.

На рис. 1 представлен один из опытов на однодневном крысенке. Максимальные индукционные удары через проксимальные электроды стимулируют нерв с помощью метронома 60 раз в 1 мин. Икроножная мышца отвечает одиночными сокращениями в ритме раздражения. Более высокое сокращение соответствует размыкательному индукционному удару, более низкое — замыкательному.

Начало подпороговой тетанизации, которая сама по себе не вызывает никаких эффектов в мышце, обуславливает переход одиночных ритмических протекающих мышечных сокращений в непрерывный „тетанус“. Однако имеем ли мы перед собой действительно тетанус? Розановой (1938) было показано, что тетанические сокращения в этом возрасте принципиально невозможны. Сокращения скелетных мышц в этом возрасте характеризуются всеми признаками тонического сокращения. Подобная же обстановка опыта на нервно-мышечном препарате лягушки у Введенского обуславливала некоторое увеличение амплитуды и длительности отдельных ритмически протекающих сокращений, но никогда при этом не наблюдалось перехода в сплошной тетанус.

На рис. 2 представлен опыт на трехдневном крысенке. На кривой можно видеть, что вначале отдельные сокращения превращаются в „тетанические“, после чего они скоро переходят в непрерывный „тетанус“, вновь разбивающийся через некоторое время на отдельные сокращения. При прекращении действия проксимальных стимулов максимальной интенсивности и продолжении подпороговой стимуляции кривая сокращения икроножной мышцы очень медленно, полого спускается к уровню абсциссы.

На рис. 3 представлена миограмма трехдневного крысенка, полученная на быстро вращающемся барабане кимографа. На рисунке можно видеть, что одиночное максимальное сокращение на фоне подпороговой тетанизации оказывается в сильной степени модифицированным как

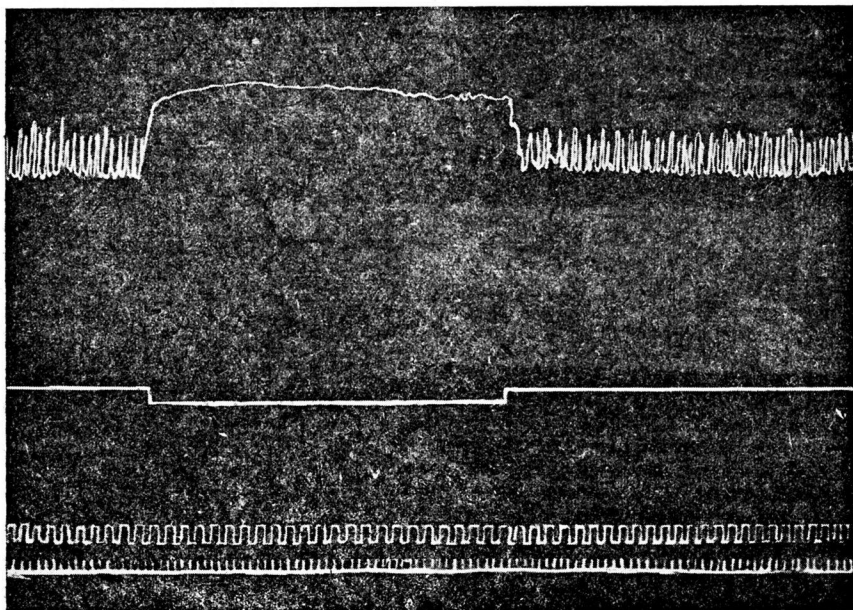


Рис. 1. Опыт на 1-дневном крысенке. Сокращения икроножной мышцы (верхняя линия) при максимальной стимуляции (р. к. = 14 см) через проксимальные электроды в ритме 60 в 1 мин. Вторая (сверху) линия — подпороговая тетанизация (через дистальные электроды); опускание линии — начало тетанизации; подъем — окончание тетанизации. Порог (в р. к.) — 16.5 см; тетанизация при 17 см р. к.; частота тетанизации — 50 в 1 сек. Третья (сверху) линия — ритм раздражения через проксимальные электроды. Нижняя линия — отметка времени по 1 сек.

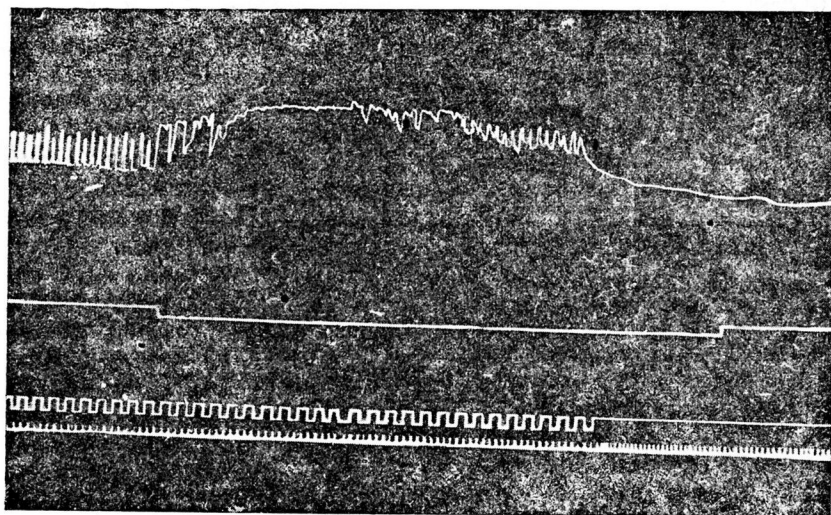


Рис. 2. Опыт на 3-дневном крысенке. Сокращения икроножной мышцы при максимальной стимуляции (р. к. = 15 см) в ритме 45 в 1 мин. Порог (в р. к.) раздражения — 18 см; тетанизация при 19 см р. к.; частота тетанизации 20 в 1 сек. Максимальный одиночный стимул — 15 см р. к. Остальные условия опыта такие же, как в опыте на рис. 1. Обозначения см. на рис. 1

по длительности, так и по высоте. Оно характеризуется всеми признаками тонического сокращения.

Полилов (1895) в лаборатории Н. Е. Введенского обнаружил, что феномен т. о. с. получается лучше всего при частоте подпороговой стимуляции, равной 50—100 в 1 сек. При более низкой частоте т. о. с. либо совсем не получается, либо получение его крайне затруднено.

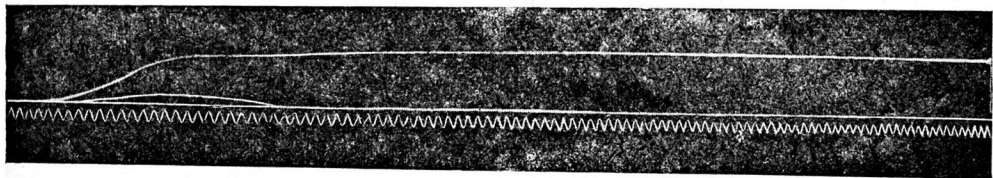


Рис. 3. Опыт на 3-дневном крысенке. Сокращение икроножной мышцы при одиночной максимальной стимуляции (р. к. = 14 см) (размыкательный индукционный удар) в сочетании с подпороговой тетанизацией (верхняя кривая) и при одной лишь максимальной стимуляции (нижняя кривая). Порог (в р. к.) — 16.5 см; тетанизация при 17 см; частота тетанизации 50 в 1 сек. Внизу — отметка времени по 1/100 сек. Вертикальная линия слева — начало раздражения.

В наших опытах мы получали т. о. с., как правило, даже в тех случаях, когда частота подпороговой тетанизации равнялась 8 в 1 сек. Факт этот точно так же говорит о том, что в т. о. с. у новорожденных крысят мы имели дело не с тетанусом, а с тонусом. Розановой (1938b) было установлено, что у новорожденных щенят и котят слитное сокращение скелетных мышц имеет место при частоте стимулов 4—8 в 1 сек.

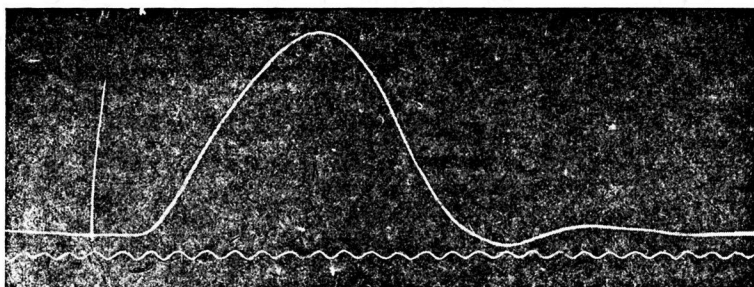


Рис. 4. Опыт на 17-дневном крысенке. Представлены две миограммы, одна из которых получена при максимальной стимуляции (р. к. = 15 см) нерва, другая — при сочетании максимальной стимуляции с подпороговой тетанизацией. Порог (в р. к.) — 26 см; тетанизация при 26.5 см. Внизу — отметка времени по 1/100 сек. Вертикальная линия слева — начало раздражения.

Явление т. о. с. мы получали в вышеописанных формах на свежем, ничем неальтерированном нервно-мышечном аппарате крысят до определенного возраста, именно до 14—17 дней после рождения, причем получали всегда и без всякой альтерации нерва. У крысят, начиная с 14—17 дней, и у взрослых животных мы не могли получить этого феномена (рис. 4).

На рис. 4 можно видеть, что в этом возрасте подпороговая стимуляция не вызывает усиления и удлинения мышечного сокращения, вызванного дальней одиночной волной возбуждения. Высота и продолжитель-

ность приведенных двух миограмм совершенно одинаковы. То же самое можно видеть при ритмической стимуляции одиночными индукционными ударами через проксимальные электроды на медленно вращающемся барабане (рис. 5).

На рис. 5 можно видеть полное отсутствие феномена т. о. с. В начале пороговой стимуляции мы имели, напротив, уменьшение высот мышечных сокращений, которое, однако, скоро исчезло и сокращения вновь приобрели прежнюю величину. Ни высота, ни длительность одиночных сокращений в ходе дальнейшей тетанизации не меняются. Мы пробовали разные частоты подпороговой, пороговой и надпороговой тетанизации (от 8 до 100 в 1 сек.), и ни при одной частоте мы не могли получить феномена т. о. с.

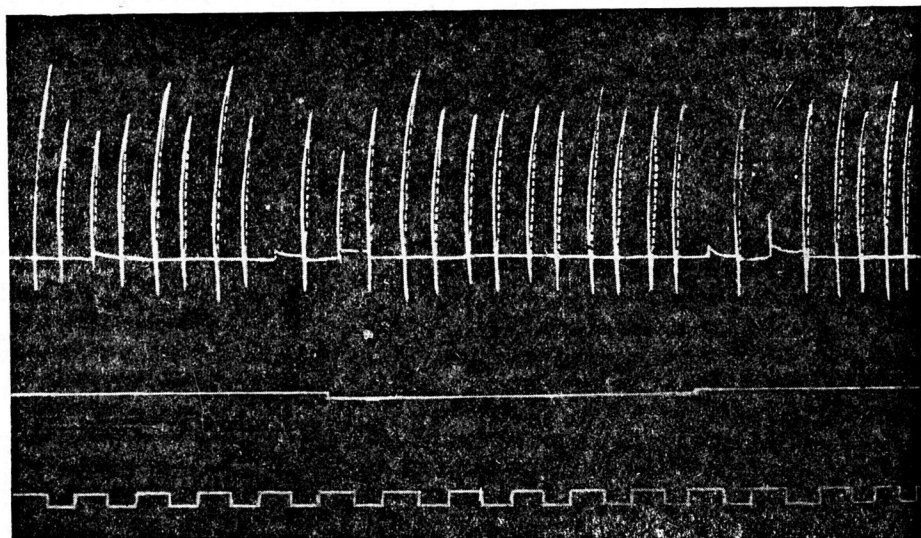


Рис. 5. Опыт на 17-дневном крысенке. Сокращения икроножной мышцы (верхняя линия) при одиночной максимальной стимуляции (р. к. = 16 см) в ритме 60 в 1 мин. Вторая сверху линия — тетанизация (через дистальные электроды). Опускание линии — начало тетанизации; подъем — окончание тетанизации. Пороговая тетанизация (р. к. = 25 см); частота тетанизации 100 в 1 сек. Нижняя линия — ритм раздражения через проксимальные электроды.

В ряде опытов мы имели возможность установить, что даже заведомо надпороговая тетанизация с дистальных электродов в этом возрасте не дает типичного феномена т. о. с.

На рис. 6 можно видеть, что надпороговая тетанизация вначале обуславливает небольшой тетанус. Вызванные затем одиночными максимальными стимулами мышечные сокращения не изменяются ни по высоте, ни по длительности протекания, т. е. они не тетанизируются.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Возможность получить т. о. с. в пределах того этапа онтогенеза, когда нервно-мышечный аппарат характеризуется низкой лабильностью, и невозможность получения этого феномена на том этапе онтогенеза, когда нервно-мышечный аппарат характеризуется высокой лабильностью, позволяют прийти к заключению, что низкая функциональная подвиж-

ность является условием, обеспечивающим возникновение и развитие т. о. с.

С этой точки зрения является понятным, почему на нервно-мышечном препарате взрослой лягушки необходимо прибегать к альтерации нерва, в целях снижения его лабильности, чтобы иметь возможность вообще получить данный феномен.

Выше мы указывали, что возникновение и развитие т. о. с. находятся в зависимости от остаточных, следовых низковольтных потенциалов, сопровождающих волну возбуждения, идущую сверху. Все то, что увеличивает амплитуду и длительность протекания низковольтных потенциалов, создает почву для получения т. о. с., напротив, все то, что редуцирует следовую отрицательность, служит препятствием для развития феномена т. о. с.

[Васильев и Могендович (Wassiljeff и Mogendovitsch, 1930); Amberson и Dawning, 1931; Graham, 1935; Рябиновская, 1935].

Если считать по аналогии с данными Lewin (1927) на нервах беспозвоночных и на симпатических нервах позвоночных, что седалищный нерв крысят в возрасте до 14—17 дней точно так же характеризуется заметной величиной амплитуды и затяжной длительностью протекания следовой отрицательности, то тогда станет понятной та легкость, с какой получается, как правило,

в очень резкой форме феномен т. о. с. у новорожденных животных.

Длительность протекания следовой отрицательности, естественно, характеризует нерв низкой лабильности. В этом смысле мы можем сказать, что возможность получения т. о. с. у новорожденных животных в естественных условиях, без всякой альтерации, служит показателем низкой лабильности нерва на определенном этапе онтогенеза. Мы знаем, что с переходом на следующий этап онтогенеза, в связи с началом функции зрительного аппарата и симпатической иннервации скелетной мускулатуры, нервно-мышечный аппарат животного функционально преобразуется, перестраиваясь на более высокий уровень лабильности (Розанова, 1938а; Аршавский и Розанова, 1938).

Высокая лабильность находит свое выражение, в частности, в значительной редукции длительности протекания остаточных, следовых низковольтных потенциалов. Уменьшение длительности следовой отрицательности, на основании сказанного выше, является естественным препятствием для возникновения и развития т. о. с.

Можно ли думать, что благоприятная почва для развития т. о. с. создается только характеристиками той волны возбуждения, которая

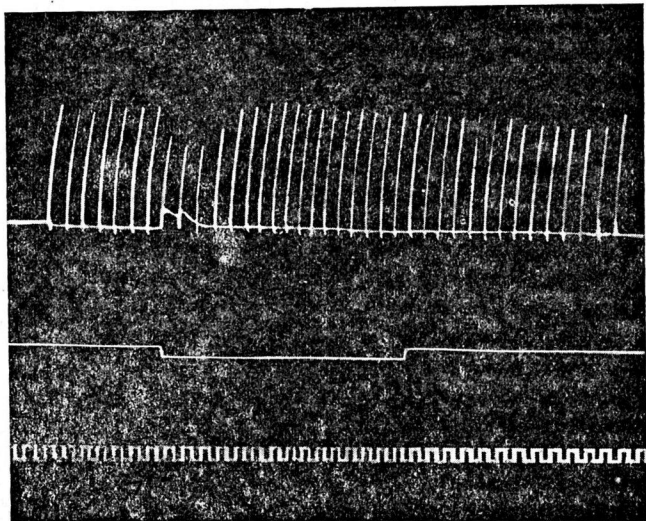


Рис. 6. Опыт на 20-дневном крысенке. Сокращения икроножной мышцы при одиночной максимальной стимуляции (р. к. = 15 см) в ритме 60 в 1 мин. Порог (в р. к.) — 35 см; тетанизация надпороговая (р. к. = 34 см); частота тетанизации 100 в 1 сек. Обозначения те же, что на рис. 5.

идет сверху? Нельзя ли считать, что не менее важным фактором является длительность тех локальных эффектов, которые создаются подпороговой стимуляцией? Lucas (1909/10) обнаружил на нервно-мышечном препарате лягушки длительность местного состояния возбуждения, равную от 1 до 2 сигм. Можно полагать, что длительность этого состояния является функцией лабильности того субстрата, в котором оно развивается.

ВЫВОДЫ

1. Нервно-мышечный аппарат новорожденных крысят в возрасте до 14—17 дней после рождения обладает хорошо выраженной способностью давать феномен тетанизованного одиночного сокращения (т. о. с.). Этот феномен получается на каждом препарате, без всякой альтерации. Т. о. с. у новорожденных крысят характеризуется признаками типичного тонического сокращения.

2. Начиная с 14—17 дней после рождения, феномен, т. о. с. на нормальном неальтерированном нерве не может быть обнаружен. Срок этот совпадает с моментом прозревания крысят и установления нового, более высокого уровня лабильности для нервно-мышечного аппарата.

3. Возможность получения т. о. с. у новорожденных крысят в естественных условиях характеризует низкую лабильность нерва на определенном этапе онтогенеза — до 14—17 дней.

4. Увеличение лабильности нервно-мышечного аппарата в онтогенезе является условием, препятствующим возникновению и развитию т. о. с.

ЛИТЕРАТУРА

- Аршавский И. А., Тр. Физиолог. инст. ЛГУ, № 14, 1934.
 Аршавский И. А. и В. Д. Розанова, Бюлл. exper. биол. и мед., 5, № 2, 36, 1933; Физиолог. журн. СССР, 26, № 4, 629, 1939.
 Васильев Л. А., В. Е. Делов и М. Р. Могендович. Исследования в области физико-химической динамики нервного процесса. Л., 1932.
 Введенский Н. Е., Раб. Физиолог. лаб. СПб. ун-в., 1906; Собр. соч., 4, 1937.
 Дамрин А. И., Физиолог. журн. СССР, 37, № 5—6, 24, 1945.
 Короткий И. И. и М. Р. Могендович, Журн. exper. биол. и мед., 13, № 34, 14, 1929.
 Могендович М. Р., Новое в рефлексол. и физиол. нервн. сист., 3, 43, 1929.
 Полилов А. М., Тр. СПб. общ. естествоисп., 25, № 1, 3, 1895.
 Розанова В. Д., Бюлл. exper. биол. и мед., 5, № 2, 139, 1938a; Физиолог. журн. СССР, 25, № 4, 403, 1933b.
 Рябиновская А. М., Физиолог. журн. СССР, 18, № 4, 564, 1935.
 Ухтомский А. А. Парабиоз. 1927.
 Шишова, Тр. СПб. общ. естествоисп., 38, № 2, 1903.
 Amberson W. a. A. Dawning, Amer. J. Physiol., 97, 154, 1931.
 Brown D. a. Sherrington, J. Physiol., 64, 1928.
 Gasser H. S. a. J. Erlanger. Electrical signs of nervous activity. 1937.
 Graham, Amer. J. Physiol., 117, 452, 1935.
 Keller Ch., Zschr. f. Biol., 88, 157, 1928.
 Kisseleff M., Pflüg. Arch., 233, 469, 1933.
 Lewin, J. Physiol., 63, 113, 1927.
 Lucas, K. J. Physiol., 39, 1909/10.
 Samoiloff A., Pflüg. Arch., 225, 4, 1930.
 Wassiljeff L. u. M. Mogendovitsch, Pflüg. Arch., 225, 389, 1930.

К ВОПРОСУ ОБ ЭВОЛЮЦИОННОМ ОБЪЯСНЕНИИ ИНСУЛИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В МЫШЦАХ

Н. Н. Яковлев

Лаборатория физиологической химии Государственного Естественно-научного института
им. П. Ф. Лесгафта, Ленинград

Поступило 21 V 1946

В предыдущих исследованиях (1937, 1938, 1940, 1941) нами было показано, что в бедных инсулином мышцах животных, лишенных поджелудочной железы, наряду с фосфоролитическим разрушением гликогена (течение которого вследствие недостатка инсулина затруднено), в весьма значительной степени проявляется амилолитический путь разрушения его. Это проявление несвойственного скелетным мышцам взрослого животного амилолитического пути разрушения гликогена может быть получено не только лишением животного источника инсулина — поджелудочной железы, но и исключением фосфоролитического механизма путем отравления животного флоридзином (Яковлев, 1941). Введение инсулина диабетическим животным или инсулинизация переживающих препаратов мышц их, облегчая течение процессов фосфоролитического разрушения гликогена, а в условиях полного отравления флоридзином инсулин не оказывает никакого действия ни на нормальные, ни на диабетические мышцы.

Эти факты, а также данные литературы, позволили нам прийти к заключению, что инсулин, в отношении мышц, является регулятором процессов углеводного обмена, связанных с фосфорилированием, и, вместе с тем, условием нормального их течения и что при затруднении или исключении фосфорилирующих процессов в мышцах проявляется несвязанный с фосфорилированием гликогена амилолитический механизм, на который инсулин не оказывает действия и который не требует для своего нормального течения участия этого гормона.

В настоящем исследовании мы поставили себе задачей проследить значение инсулина для нормального течения углеводного обмена в мышцах, стоящих в эволюционном отношении на разных ступенях развития

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Опыты с сопоставлением влияния панкреоэктомии
на содержание гликогена в мышцах языка
и скелетных мышцах

Из работ ряда авторов (Duke-Elder, Duke-Elder и Colle, 1931; Wachholder и Ledebur, 1932; Freund, 1932; Rückert, 1930 a, 1930 b; Haarmann,

1932, 1933, и др.) мы знаем, что у взрослых млекопитающих не все мышцы стоят на одинаковом уровне эволюционного развития. В частности, мышцы языка стоят на более низкой ступени эволюционного развития, чем скелетные мышцы. Исходя из этого, мы и решили сопоставить развитие некоторых диабетических нарушений углеводного обмена в скелетных мышцах с развитием их в мускулатуре языка.

Постановка опытов. Опыты ставились на крысах, у части которых была удалена поджелудочная железа. При удалении *pancreatis* диабет у крыс развивается чрезвычайно быстро и к концу первых суток проявляется достаточно отчетливо. В наших опытах мы убивали крыс и брали у них для исследования язык и икроножные мышцы через 24 часа после операции.

В мышцах мы определяли содержание гликогена (по Pflüger) и свободного сахара (по Lesser).

Из табл. 1 видно, что под влиянием панкреоэктомии мышцы языка теряют гликоген в меньшей степени, чем скелетная мышца, а повыше-

Таблица 1

Мышцы	Гликоген мышц (в мг-%)			Свободный сахар мышц (в мг-%)		
	нормальные животные (3)	диабетические животные (4)	разность	нормальные животные (3)	диабетические животные (4)	разность
Язык	997	738	—199	26	50	+24
M. gastrocnemius	1026	569	—457	30	89	+59

ние содержания свободного сахара в них менее значительно, чем в скелетной мышце.

Следовательно, в мышцах, стоящих на более низкой ступени эволюционного развития, диабетические нарушения углеводного обмена развиваются в меньшей степени. Иначе говоря, потребность мышц в инсулине находится в связи с тем, насколько далеко ушла мышца в своем развитии.

Влияние состояния тренированности на развитие панкреатического диабета

Если сделанный нами вывод является правильным, то значение инсулина для нормального течения углеводного обмена в мышцах должно зависеть от состояния последних. А именно, если бы нам удалось повысить функциональные возможности мышц („продвинуть мышцы вперед“), то значение инсулина для химизма их должно было бы возрасти и при выпадении этого гормона в таких мышцах скорее должны были бы обнаружиться диабетические нарушения углеводного обмена и, возможно, в более тяжелой форме.

С другой стороны, если бы нам удалось „отодвинуть мышцы назад“, сделать их более близкими по своим свойствам к эмбриональным мыш-

дам, то по выпадении инсулина диабетические нарушения обмена веществ должны были бы проявляться менее значительно.

В качестве агента, повышающего функциональные свойства мышц, мы избрали тренировку их.

Как известно, тренировка мышц приводит к целому ряду существенных изменений не только в работоспособности и утомляемости, но и в химизме мышц. Так, под влиянием тренировки происходит уменьшение в мышце содержания воды и увеличение содержания гликогена, повышение фосфорилирующих возможностей (Embden и Habs, 1927; Habs, 1927, и др.) и создаются условия для скорейшего устранения образующейся в мышце при работе молочной кислоты (Палладин, 1935). Так как специфические функциональные возможности скелетных мышц при тренировке повышаются и так как эмбриональные мышцы характеризуются большим по сравнению со взрослыми мышцами содержанием воды, меньшим содержанием гликогена и более низкими возможностями фосфорилирования гликогена (или даже полным отсутствием этих возможностей), то изменения, наступающие в мышцах под влиянием тренировки их, могут рассматриваться как прогрессивные.

Следовательно, тренировка является агентом, „продвигающим мышцы вперед“.

Постановка опытов. Опыты ставились на белых крысах. Все животные были разделены на две группы — тренируемых и нетренируемых, контрольных. Тренировка осуществлялась с помощью бега в колесе с ежедневно возрастающей продолжительностью. В начале тренировки ежедневная нагрузка равнялась 1 мин., а к концу тренировочного цикла доходила до 15 мин. Общая длительность тренировки была равна 1 месяцу. Через 2 дня по окончании тренировки у части крыс удалялась поджелудочная железа.

То же самое проделывалось и у части нетренированных, контрольных животных.

Через 24 часа после операции животные убивались и у них брались мышцы для определения содержания гликогена (по Pflüger) гексозофосфата (по Embden и Jost), свободного сахара (по Lesser) и величины фосфорилирующих возможностей (по Habs). Кроме того, нами определялось и содержание сахара в крови (по Fujita и Ivatake).

Из табл. 2 мы видим, что тренированные животные, как мы и предполагали, дают более значительные диабетические нарушения углеводного обмена, что находит свое выражение в более высоком содержании сахара в крови и в мышцах и в более значительном, чем у нетренированных животных, понижении гликогена, гексозофосфата и фосфорилирующих возможностей мышц.

Таким образом, повышение функциональных возможностей мышц, „продвижение их вперед“, повышает их потребность в инсулиновой регуляции.

Влияние удаления поджелудочной железы на некоторые стороны химизма нормальных и моторно-денервированных мышц языка

Как известно, уже давно Е. Frank и Л. А. Орбели была высказана мысль, что моторно-денервированная поперечнополосатая мышца приближается по своим функциональным свойствам к более древним типам мышечной ткани. Это предположение, находившееся в полном согласии с данными более старых исследователей (Vulpian и Phillipeau, Heidenhain и др.), было блестяще подтверждено работами школы Л. А. Орбели

Таблица 2

Группы опытов	Число опытов	Сахар крови (в мг-%)		Гликоген мышц (в мг-%)		Гексофосфат мышц (в мг-%)		Свободный сахар мышц (в мг-%)		Процент неорганического Р, пошедшего на фосфорилирование гликогена								
		норма	диа- бет	норма	диа- бет	норма	диа- бет	норма	диа- бет	в свежей мышце		после 2 часов лежания на холоду		диа- бет	раз- ность			
										норма	раз- ность	норма	раз- ность					
Нетренированные крысы	7/7	91	135	729	377	-352	112	62	-50	46	39	+ 43	63.4	43.2	-20.2	32.7	19.3	-13.4
Тренированные крысы . . .	7/3	86	192	1012	238	-729	128	53	-75	40	178	+138	76.6	31.0	-42.6	54.4	5.0	-49.4

¹ Числитель показывает количество нормальных животных, а знаменатель — количество диабетических.

(1935) и рядом других авторов (Rückert, 1930 a, 1930 b; Dale и Gaddum, 1930; Reisser, 1925, и др.), а работами лаборатории Freund было показано, что денервированные мышцы приближаются к эмбриональным не только по своим физиологическим свойствам, но и, в значительной степени, по своему химизму (Freund, 1932; Schönfelder).

Следовательно, моторно-денервированные мышцы являются весьма удобным объектом для выяснения интересующего нас вопроса.

Постановка опытов. Опыты ставились на крысах, у которых за две недели до опыта была произведена односторонняя перерезка подязычного нерва. За два дня до опыта у половины крыс производилось полное удаление поджелудочной железы, а самый опыт заключался в том, что крысы убивались и у них определялось содержание гликогена и свободного сахара в правой (денервированной) и левой (нормальной) половине языка.

Кроме того, было поставлено еще 4 опыта, в которых мы сравнивали содержание гликогена и свободного сахара в обеих половинах языка, с сохраненной иннервацией у нормальных и диабетических животных.

Эти последние опыты показали, что разница в содержании гликогена и свободного сахара между обеими половинами языка невелика и составляет для гликогена $+5.4-9$ мг-%, а для свободного сахара $+5-8$ мг-%.

Результаты основных опытов представлены на табл. 3.

Таблица 3

Условия опыта	Гликоген мышц (в мг-%)			Свободный сахар мышц (в мг-%)		
	нормальные животные (5)	диабетические животные (6)	разность	нормальные животные (5)	диабетические животные (6)	разность
Нормальная половина языка	768	598	-150	25	56	+31
Денервированная половина языка	543	505	- 38	20	35	+15

Из этой таблицы мы видим, что содержание гликогена в моторно-денервированной половине языка после удаления pancreatis понижается менее значительно, а содержание свободного сахара повышается менее значительно, чем в половине языка с сохраненной иннервацией. Правда, количество наших опытов невелико, а поэтому мы не можем еще делать широких выводов, но все же полученные нами данные совершенно определенно говорят в пользу нашего предположения о том, что чем ближе стоит мышца к эмбриональной, тем меньше она нуждается в панкреатическом инсулине.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, в результате разобранных опытов мы видим, что при выпадении инсулина нарушение фосфоролиза гликогена в мышцах и проявление амилотического пути разрушения его различно в зависимости от функционального состояния мышц. В мышцах, где под влиянием

тренировки произошли прогрессивные изменения, нарушения углеводного обмена выражены сильнее, чем в мышцах нетренированных, а в последних эти нарушения более значительны, чем в мышцах моторно-денервированных, в эволюционном отношении „отодвинутых назад“.

Далее мы видим, что углеводный обмен в мышцах языка, являющихся по некоторым своим свойствам стоящими ближе к эмбриональным мышцам, чем скелетные, нарушается при выпадении инсулина в меньшей степени, чем в последних.

Эти данные находятся в полном соответствии с данными литературы о генезе инсулиновой регуляции. У низших животных, равно как и на ранних стадиях эмбриональной жизни высших животных, ткани богаты „инсулиноподобными веществами“, не являющимися абсолютно тождественными инсулину ни по своему действию (менее резко снижают сахар крови, не вызывают судорог и т. д.), ни по своей химической структуре (Collip, 1923; Shikunami, 1932, и др.). С панкреатическим же инсулином мы встречаемся только у высших животных (начиная с рыб), а в онтогенезе — со второй половины эмбриональной жизни, когда примордиальные островки Laguess заменяются дефинитивными островками Langerhans.

Инсулиноподобные вещества тканей у взрослых высших животных, видимо, отсутствуют, так как после полной экстирпации поджелудочной железы в органах животных не удастся найти сколько-нибудь заметных количеств гипогликемизирующих субстанций (Nothmann, 1925; Best, Jephcott и Scott, 1932).

Отсюда становится понятным, что чем дальше в эволюционном отношении продвинулись функциональные свойства мышцы, тем в большей степени она нуждается для нормального течения углеводного обмена в панкреатическом инсулине. Это положение находится в полном соответствии с данными эволюции мышечного гликогенолиза.

Фосфоролиз мышечного гликогена является, как и инсулиновая регуляция, механизмом, в полной мере свойственным лишь взрослым высшим животным. Данные относительно гликогенолиза у низших животных говорят о том, что этот процесс у них протекает, видимо, не так, как у высших животных, и им, видимо, не свойственно фосфоролитическое разрушение гликогена с количественным переходом его в молочную кислоту (Boylard, 1928; Крепс, 1933, и др.). Эмбриональные ткани высших животных также не способны ни фосфорилировать гликоген, ни переводить его в молочную кислоту, ни использовать нормальные промежуточные продукты гликогенолиза высших животных (Lehmann и Needham, 1937, 1938). Однако они могут легко использовать свободную глюкозу (Needham, 1937; Freund, 1932; Schönfelder и др.), тогда как во взрослом организме мышцы не способны фосфорилировать глюкозу, полученную путем энзиматического или химического гидролиза (Mystkowski, 1937). Далее, согласно Haarmann (1932, 1933), гладкие мышцы могут образовывать молочную кислоту из глюкозы, но не из гликогена; поперечнополосатые мышцы, стоящие на грани между произвольной скелетной мускулатурой и гладкими мышцами (язык, пищевод, диафрагма), хотя и могут образовывать молочную кислоту из гликогена, но гораздо легче образуют ее из глюкозы; наконец, поперечнополосатые скелетные мышцы легко образуют молочную кислоту из гликогена и гексозофосфата и в очень небольшом количестве образуют ее из глюкозы.

Наоборот, амилолитический путь гликогенолиза является механизмом более древним.

Эта генетическая последовательность двух механизмов разрушения гликогена и образования молочной кислоты в мышцах прекрасно иллюстрируется работой Zbigniew (1938). Этот автор показал, что у взрослых млекопитающих амилалитическое расщепление гликогена сохраняется только в сердце, где оно конкурирует с фосфоролитическим, а в скелетных мышцах мы имеем только фосфоролиз. В скелетных же мышцах молодых животных (двух-четырехнедельные телята) наряду с фосфоролизом имеется и амилолиз, причем с возрастом последний отодвигается на задний план.

Когда же мы удаляем источник инсулина — поджелудочную железу и тем самым затрудняем нормальное течение фосфоролиза, более древний амилалитический механизм мышцы получает возможность проявиться уже более значительно.

Но это проявление или усиление старых эмбриональных механизмов происходит в организме, все свойства которого уже не те, что в эмбриональной жизни, и который, в частности, не способен фосфорилировать глюкозу, полученную гидролитическим путем.

Таким образом, наступающее при выпадении инсулина проявление эмбриональных гликогенолитических механизмов вносит еще большее усложнение в уже и без того нарушенное течение процессов углеводного обмена (затруднение фосфорилирования при фосфоролизе гликогена и ресинтезе его); каждое нарушение приводит, в свою очередь, к ряду вторичных нарушений и т. д., и в результате наблюдается сахарный диабет — заболевание, характеризующееся расстройством нормального течения всех видов обмена.

Эти нарушения обмена веществ в мышцах тем значительнее, чем дальше в эволюционном отношении продвинулась мышца, чем большее значение для нее приобрел фосфоролиз.

Иначе говоря, потребность в инсулине для нормального течения углеводного обмена в мышцах находится, видимо, в прямой связи с удельным весом фосфоролитического механизма разрушения гликогена в них, а это еще раз подтверждает тесную связь инсулина с процессами фосфорилирования углеводов, на что уже давно указывали Brugsch и Horsters.

ЛИТЕРАТУРА

- Крепс Е. М., Физиолог. журн. СССР, 16, № 4, 1933.
 Орбели Л. А. Лекции по физиологии нервной системы. Изд. 2-е, Л.—М., 1935.
 Палладин А. В., Физиолог. журн. СССР, 19, 1935.
 Яковлев Н. Н., Физиолог. журн. СССР, 22, 872, 1937; Изв. Научн. инст. им. Лесгафта, 27, 65, 1938; Физиолог. журн. СССР, 28, 596, 605, 610, 1940; Бюлл. эксп. биол. и мед., 12, 1941.
 Best, Jephcott a. Scott, Amer. J. Physiol., 106, 1932.
 Boyland, Biochem. J., 22, 1928.
 Collip, J. biol. Chem., 55, 1923.
 Dale a. Gaddum, J. biol. Chem., 70, 1930.
 Duke-Elder, Duke-Elder a. Colle, J. Physiol., 77, 1931.
 Embden u. Habs, Zschr. f. physiol. Chem., 177, 1927.
 Freund, Kl. Wschr., № 4, 1932.
 Habs, Zschr. f. physiol. Chem., 177, 1927.
 Haarmann, Biochem. Zschr., 225, 1932; 226, 1933.
 Lehmann a. Needham, Biochem. J., 31, 1937; Enzymologia, 5, 1938.
 Mystkowski, Acta biol. exp., 11, 1937; Enzymologia, 2, 1937.

Needham, Biochem. J., 31, 1937.

Nothmann, Arch. exp. Path. u. Pharm., 108, 1925.

Reisser, Bethe-Embd. Handb., 8, 1925.

Rückert, Pflüg. Arch., 226, 1930 a; Arch. exper. Pathol. u. Pharmacol., 150, 1930 b.

Schönfelder. Цит. по Freund (1932).

Shikinami, Tohoku J. Exper. Med., 10, 1932.

Wachholder u. Ledebur, Pflüg. Arch., 229, 1932.

Zbigniew, Zschr. f. physiol. Chem., 225, 1938.

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПИТАТЕЛЬНОЙ ЦЕННОСТИ БЕЛКОВ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

А. Э. Шарпенак

Белковая лаборатория Института питания Академии Медицинских Наук СССР, Москва

Поступило 18 II 1946

Вопрос об оптимальном удовлетворении потребности человека в белке является важной проблемой. Так как количество белка, необходимое для питания, находится в прямой зависимости от качества (питательной ценности) белков, вводимых с пищей, то успешное разрешение этой проблемы может быть обеспечено лишь при условии, если будет учтена не только количественная, но и качественная сторона вопроса.

Питательная ценность белков зависит от их усвояемости и аминокислотного состава. Усвояемость подавляющего большинства пищевых белков изучена. Что касается аминокислотного состава (белков, то в течение минувших 17 лет нами и нашими сотрудниками (Шарпенак, 1934, 1947; Балашова, Львова, Соловьева, Шарпенак, 1934, и др.) были проведены многочисленные работы, посвященные изучению аминокислотного состава пищевых продуктов.¹

Мы уделили в своих работах внимание также и вопросу об оптимальном для человека аминокислотном составе пищевых белков. В результате сопоставления аминокислотного состава пищевых белков с аминокислотным составом, принятым нами в качестве оптимального для человека, мы могли сделать ряд выводов. Правильность этих выводов было важно проверить в опытах на человеке с тем, чтобы выяснить окончательно возможность достоверного суждения о питательной ценности белков на основании данных об их аминокислотном составе. Однако практическое осуществление такого рода проверки упиралось в отсутствие удовлетворительного метода определения питательной ценности белков для человека. Это обстоятельство и побудило нас предпринять настоящее исследование.

Методы, предложенные различными авторами для определения питательной ценности белков, можно разделить на две группы: методы, основанные на изучении состояния функций организма, и методы, базирующиеся на изучении полноты использования организмом азота пищевых продуктов.

¹ Данные, имеющиеся в литературе, об аминокислотном составе белков, не могли быть использованы для наших целей, так как касались, как правило, отдельных белков или белковых фракций, составляющих зачастую лишь незначительную часть общего количества азотистых веществ, имеющихся в пищевом продукте. Они не давали поэтому представления об аминокислотном составе продукта в целом, не говоря уже о том, что данные, полученные различными авторами, были часто резко противоречивы вследствие того, что были получены при определении аминокислот разными методами, дающими несравнимые результаты.

Что касается первой группы методов (предложенных McCollum, Simmonds и Parsons, 1921), то безупречное выполнение их сопряжено с большими трудностями, даже в том случае, если опыты проводятся на животных, не говоря уже о человеке, к которому эти методы пока практически не применимы.

Другая группа методов, основанная на изучении азотистого обмена, представлена методом Thomas (1909) и различными модификациями этого метода, из которых наиболее удачной является модификация Mitchell (1924), разработанная в применении к белым крысам.

Метод Thomas основан, как известно, на изучении в опыте на человеке размеров эндогенных азотистых потерь (путем определения азота мочи и кала в первом периоде опыта, когда подопытный питается безазотистой пищей) и на последующем изучении размеров азотистых потерь при питании исследуемым белком (во втором периоде опыта). Полученные таким образом данные используются затем для вычисления усвояемости и биологической ценности изучаемого белка.

Метод Thomas, обладающий рядом крупных достоинств, страдает, однако, одним весьма серьезным недостатком.

Дело в том, что питание безазотистой пищей мучительно для подопытных лиц. Не говоря уже о чувстве усталости и разбитости, которое ощущает подопытный, следует особенно отметить полную потерю аппетита, которая дает себя знать с первых же дней питания безазотистой пищей и которая особенно тягостна потому, что по условиям опыта подопытный должен потреблять ежедневно, в обязательном порядке,¹ значительное количество весьма однообразной пищи, мало привлекательной по своим вкусовым свойствам. Тягостность безазотистого периода для подопытного лица заставляет исследователя сокращать длительность этого периода (в опытах Thomas она не превышала 3—5 дней), а поскольку истинный азотистый минимум устанавливается, как показали наши опыты, лишь на 8—12-й день опыта, то возможность получения при помощи метода Thomas достоверных данных о размерах эндогенных азотистых потерь практически исключается. Между тем, ошибка в определении размеров эндогенных азотистых потерь ведет неминуемо к серьезнейшим ошибкам в выводах относительно питательной ценности исследуемого белка.

Если бы перечисленные выше недостатки удалось устранить, то метод Thomas мог бы быть признан наилучшим из существующих методов определения питательной ценности белков для человека.

Упомянутые недостатки метода Thomas могли бы быть, теоретически рассуждая, устранены путем замены безазотистого периода опыта периодом питания небольшими количествами „идеального“ белка (Mitchell и Carmen, 1924), усвояемость и коэффициент ретенции которого равны 100, исходя из тех соображений, что такой белок будет полностью переварен в пищеварительном тракте, продукты его переваривания подвергнутся целиком всасыванию, а всосавшись, будут нацело использованы тканями и что, следовательно, размеры азотистых потерь с мочой и калом не будут отличаться в этом случае от тех, которые наблюдаются при безазотистом питании. Введение в пищу первого периода опыта небольшого количества белка позволило бы, с другой стороны, устранить чувство разбитости, усталости и потерю аппетита, от которых страдают подопытные; вкус пищи мог бы быть значительно улучшен, а разнообразие блюд увеличено. Коротко говоря, могли бы быть устранены основ-

¹ Если число калорий пищи, потребленной подопытным, будет недостаточно, то это поведет к увеличению азотистых потерь. Если количество пищи, съедаемой подопытным будет изо дня в день меняться, то это вызовет беспорядочное колебание размеров потерь азота с мочой.

ные помехи, препятствующие удлинению безазотистого периода и получению достоверных данных о размерах эндогенных азотистых потерь.

Исходя из изложенных выше предпосылок, мы начали настоящую работу с изыскания „идеального“ (в указанном выше смысле слова) пищевого белка.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Поиски „идеального“ белка

Наши исследования в области аминокислотного состава пищевых продуктов привели нас к выводу, что белки желтка куриного яйца наиболее близки по своему аминокислотному составу к оптимальному аминокислотному составу пищевых белков¹ для взрослого человека (мужчины 25—35 лет). Это обстоятельство позволяло предполагать, что коэффициент ретенции белков желтка будет близок к 100. Так как белки желтка куриного яйца обладают к тому же высокой усвояемостью (Rubner, 1879, и др.), то можно было думать, что белки желтка будут приближаться к „идеальным“ (в указанном выше смысле слова).

Для проверки этого предположения нами были поставлены опыты на людях (мужчинах 25—35 лет).

Опыт № 1 был проведен на научном работнике А. (29 лет, вес 56.4 кг). Опыт был разделен на два периода.

В первом периоде подопытное лицо питалось безазотистой пищей, приготовленной в основном из саговой крупы, крахмала, сахара, топленого, сливочного масла и чистых минеральных солей. Пища содержала достаточно калорий (около 50 калорий на 1 кг веса тела), жира и поддающихся учету минеральных веществ; ради улучшения вкуса пищи и обогащения ее витаминами, в диету включалось очень небольшое количество ягодных соков, фруктов и овощей. Практически пища была безазотистой (содержала 0.236 г азота в день).

Во втором периоде в диету был введен желток с таким расчетом, чтобы содержание азота в пище соответствовало, примерно, размерам минимальных азотистых потерь в первом периоде опыта (было бы несколько ниже их). Содержание жира и минеральных веществ в пище было во втором периоде опыта изменено с таким расчетом, чтобы число калорий и состав пищи оставались в обоих периодах примерно одинаковыми.

Подопытный субъект собирал ежедневно суточную мочу и кал, в которых определялся азот. На основании результатов определения вычислялись размеры суточных потерь азота с мочой и калом.

Результаты этого опыта приведены в табл. 1.

Таблица показывает, что в первом периоде опыта нам удалось добиться азотистого минимума на 8-й день питания подопытного субъекта безазотистой пищей. Оставив его на безазотистой диете еще 4 дня и убевившись, что потери азота с мочой стойко держатся на одном, примерно, уровне, мы перешли к проведению второго периода опыта.

Во втором периоде опыта выделение азота с калом увеличилось (по сравнению с периодом первым) на 3.3%, а потери с мочой уменьшились, наоборот, на 5.7%. Так как эти отклонения лежат в пределах ошибки метода, то мы имели основание считать, что введение желтка с пищей, в момент, когда организм находился в состоянии азотистого минимума, не повлияло на размеры азотистых потерь с мочой и калом.

¹ Смесь белков целого яйца значительно уступает белкам желтка, ввиду относительно низкого содержания лизина.

Таблица 1

Средние размеры выведения азота с мочой и калом в течение последних дней первого и второго периодов опыта

Безазотистая диета							Желтковая диета						
№ опыта	день опыта	азот пищи (г)	азот кала (г)	азот мочи (г)	всего выделено азота (г)	баланс азота	№ опыта	день опыта	азот пищи (г)	азот кала (г)	азот мочи (г)	всего выделено азота (г)	баланс азота
1	8—11	0.236	0.858	2.058	2.917	—2.681	1	12—14	2.286	0.893	1.940	2.833	—0.548
2	11—17	0.236	0.896	1.905	2.785	—3.549	2	18—21	2.191	0.896	1.968	2.864	—0.673
3	13—16	0.200	0.951	2.013	2.974	—2.774	3	7—12	3.294	0.911	2.135	3.046	+0.248
4	12—17	0.243	0.786	1.912	2.698	—2.455	5	12—16	2.202	0.734	1.882	2.616	—0.414
1	8—11	0.236	0.858	2.058	2.917	—2.631	6	8—11	2.832	0.908	2.108	3.016	—0.184

Опыт № 2 был проведен точно так же, как опыт № 1. Он был поставлен на научном работнике В. (34 лет, вес 51.5 кг). Опыт подтвердил выводы, сделанные нами на основании результатов, полученных в предыдущем опыте.

Опыт № 3, поставленный на студенте П. (30 лет, вес 66 кг), состоял также из двух периодов. Однако на этот раз подопытное лицо получало в первом периоде опыта желтковую диету, а во втором — безазотистую. После того как на желтковой диете установился стойкий минимум выделения азота с мочой и калом, подопытный был переведен на безазотистую диету.

Несмотря на то, что на этот раз мы вводили с пищей значительно больше желтка (так как размеры эндогенных азотистых потерь у подопытного П. не были нам известны), размеры потерь азота с мочой и калом оказались в желтковом и безазотистом периодах опыта практически одинаковыми (соответствующая разница $+6\%$ для азота мочи и -5.2% для азота кала лежит в пределах ошибки метода).

Получив ободряющие результаты в первых трех опытах, мы перешли к прямой проверке возможности достижения состояния азотистого минимума при питании желтковой диетой взамен безазотистой.

Опыты № 4 и № 5 были поставлены на одном и том же подопытном субъекте — научном работнике В. (34 лет). На всем протяжении опыта № 4 подопытный питался безазотистой пищей, на протяжении опыта № 5 — желтковой диетой. Между опытами № 4 и № 5 прошло 5 месяцев.

Сопоставление результатов опытов № 4 и № 5, проведенных в разное время на одном и том же субъекте, показывает, что минимальные азотистые потери, наблюдающиеся в опыте с безазотистой и желтковой диетами, практически одинаковы (различия составляют для азота мочи -1.5% и для азота кала $+6\%$).

Опыт № 6 был проведен на том же подопытном, что и опыт № 1. Однако если в первом периоде опыта № 1 азотистый минимум был получен при питании безазотистой пищей, то в опыте № 6 подопытный питался на всем протяжении опыта желтковой диетой. Опыты № 1 и № 6 были поставлены с интервалом в 10 месяцев.

Сопоставление результатов опыта № 1 с результатами опыта № 6 показывает, что размеры азотистых потерь с мочой и калом были в обоих случаях практически одинаковы.

Подытоживая результаты описанных опытов (№№ 1—6), мы имели возможность отметить, что размеры минимальных азотистых потерь с мочой и калом, которых можно достичь при питании безазотистой и желтковой диетой, не отличаются заметно друг от друга.

К тому же выводу нас привело сравнение минимальных азотистых потерь, наблюдавшихся нами у 14 подопытных лиц при питании их желтковой диетой, со средней величиной азотистого минимума при безазотистом питании (Bethe, 1928), выведенной на основании всех имеющихся в литературе данных (табл. 2).

Таблица 2

Размеры минимальных азотистых потерь с мочой и калом при питании желтковой диетой

Подопытные лица	Дни опыта	Минимальное выделение азота с мочой (г/кг веса тела)	Дни опыта	Минимальное выделение азота с калом (г)
Г.	7—12	32.1	9—12	0.852
П.	6—11	33.5	7—11	0.929
Ж.	12—16	34.1	13—16	0.734
Е.	11—14	35.3	9—14	0.964
С.	7—12	36.3	8—12	1.020
Пр.	9—17	37.0	10—17	1.008
А.	8—12	37.0	9—12	0.859
Тр.	11—15	37.4	12—15	0.631
Л.	12—16	37.5	11—16	1.029
К.	7—11	37.7	7—11	1.036
З.	10—16	39.2	13—16	1.109
Т.	11—17	40.2	12—16	1.060
Н.	15—19	41.4	14—19	0.998
Ка.	14—19	42.2	13—19	1.094
В среднем при питании желтковой диетой		37.2	—	0.965
В среднем при питании безазотистой пищей [по литературным данным (Bethe, 1928)]		40.3	—	1.016

Описанные выше опыты показали нам одновременно, что замена безазотистой диеты желтковой диетой устраняет основные затруднения, с которыми связано обычно определение размеров эндогенных азотистых потерь. Подопытные лица констатируют, что при питании желтковой диетой они не ощущали той разбитости, вялости и апатии, которые они отмечали при питании безазотистой пищей, и что аппетит оставался при питании желтковой диетой на всем протяжении опыта хорошим, благодаря чему съедать количество пищи, необходимое для покрытия энергетических затрат, не представляло затруднений, тем более, что пища была более вкусна и более разнообразна.

Итак, предположение, высказанное нами относительно возможности замены безазотистого периода желтковым периодом в опытах, посвященных определению эндогенных азотистых потерь, так же как и предположение относительно преимуществ, с которыми такого рода замена

связана, полностью подтвердились. Это дало нам возможность разработать метод определения питательной ценности белков, к описанию которого мы сейчас переходим.

Метод определения питательной ценности белков для человека

Описание метода. Определение питательной ценности белка или белковой смеси проводится на людях. Перед началом опыта подопытные подвергаются детальному клиническому обследованию. К опыту допускаются только здоровые лица.

Подопытные лица интернируются. Они соблюдают на всем протяжении опыта строжайший режим работы, сна и питания, избегая всего, что может отразиться на увеличении азотистых потерь с мочой и калом (волнений и т. д.).

Опыт разделяется на два периода. Первый период — это так называемый „желтковый период“ опыта, который вводится с целью определения размеров эндогенных азотистых потерь с мочой и калом. В этом периоде подопытное лицо получает пищу, единственным источником белка в которой является желток куриного яйца и которая содержит достаточно калорий (50 калорий на 1 кг веса тела). Для обеспечения пищи достаточным количеством минеральных веществ в нее вводятся соответствующие соли. К пище добавляется также очень небольшое количество натуральных ягодных соков и овощей. Желток добавляется с таким расчетом, чтобы содержание азота в пище было несколько ниже суммы эндогенных азотистых потерь с мочой и калом (около 40 мг азота на 1 кг веса тела подопытного).

Должно быть уделено особое внимание тому, чтобы количество азота, вводимое в пищу, было строго дозированным. Это может быть обеспечено при условии, если продукты закупаются на оба периода опыта сразу, подвергаются анализу, хранятся в условиях, исключающих возможность изменения их влажности, и отвешиваются точно на каждое блюдо для каждого подопытного субъекта отдельно (скоропортящиеся продукты приобретаются несколько раз в течение опыта, но каждая новая партия продуктов подвергается анализу).

Пища готовится для каждого подопытного в отдельных судках, в которых и подается к столу, чтобы избежать потерь, которые могли бы иметь место при перекладывании на тарелки. Уделяется внимание тому, чтобы подопытные полностью съедали приготовленные для каждого из них блюда.

Так как вкус пищи имеет огромное значение для успешного проведения опыта, обращается внимание на кулинарную обработку и разнообразие (до известной степени) пищи.

Накануне первого дня опыта (вечером) и затем через каждые 3—4 дня подопытный получает 4 г угля для отграничения кала. В трехдневных порциях высушенного, растертого и тщательно смешанного кала определяется азот. Содержание азота в суточной моче подопытного определяется ежедневно.

Продолжительность первого периода опыта в различных опытах не одинакова. Период заканчивается тогда, когда содержание азота в моче и кале достигает минимума (обычно это наблюдается на 8—12-й день) и держится затем на одинаковом уровне в течение 3—5 дней. Общая продолжительность первого периода опыта была равна, таким образом, 11—17 дней.

Второй период опыта проводится непосредственно вслед за первым. В течение этого периода подопытное лицо получает, в основном, ту же

пищу, что и в первом периоде, с той лишь разницей, что желток заменяется здесь продуктом, питательная ценность белков которого изучается. Количество калорий, содержание углеводов, жиров, отдельных минеральных веществ в пище первого и второго периодов опыта выравниваются. Второй период продолжается до тех пор, пока суточное выделение азота с мочой и калом не становится постоянным и пока в течение 3—5 дней подряд не будут получены близкие величины.

По окончании опыта высчитываются средние размеры азотистых потерь с мочой и калом, наблюдаемые в конце первого и второго периодов опыта. Эти данные, так же как и данные о содержании азота в пище, используются затем для вычисления коэффициента усвояемости, коэффициента ретенции и коэффициента использования белка, питательная ценность которого изучается.

Коэффициент усвояемости вычисляется по формуле:

$$K_y = \frac{a - (b - c)}{a} \cdot 100.$$

Для вычисления коэффициента ретенции используется формула Mitchell (1924):

$$K_p = \frac{a - (b - c) - (d - e)}{a - (b - c)} \cdot 100.$$

Наконец, коэффициент использования вычисляется по формуле:

$$K_u = \frac{K_y \cdot K_p}{100},$$

где a — азот пищи, b — азот кала при питании испытуемым белком, c — азот кала при питании желтковой диетой, d — азот мочи при питании испытуемым белком, e — азот мочи при питании желтковой диетой, K_y — коэффициент усвояемости, K_p — коэффициент ретенции, K_u — коэффициент использования.

Проверка метода. В целях проверки описанного только что метода, нами был поставлен ряд опытов по определению питательной ценности белков гороха.

Опыты были проведены на 4 подопытных лицах, мужчинах 30—34 лет (врачах и научных работниках).

Результаты одного из таких опытов (№ 9) приведены в качестве примера полностью в табл. 3. Что касается результатов остальных опытов, то они отображены в табл. 4 в виде средних суточных потерь азота с мочой и калом, в конце желткового и в конце горохового периодов опытов. На основании этих результатов нами были вычислены коэффициент усвояемости, коэффициент ретенции и коэффициент использования белков гороха (по каждому опыту отдельно). Результаты приведены в табл. 5.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проверка метода показала, что подопытные лица сохраняют на протяжении всего опыта вполне удовлетворительное самочувствие и не теряют аппетита. Это чрезвычайно важно, потому что устраняет спешку в проведении опыта и позволяет в тех случаях, когда минимальное выделение азота с мочой устанавливается медленно или когда цифры азотистых потерь испытывают в конце первого или второго периода колебания, продлить опыт и продолжать его до тех пор, пока не будет получен ряд цифр, обеспечивающих возможность выведения достоверной средней (см., например, табл. 3, опыт № 9).

Таблица 3

Опыт № 9.1 Подопытный В. (мужчина 34 лет, вес 55 кг)

День опыта	Испытуемый белок	Содержание азота в пище (г)	Азот кала (г)	Азот мочи (г)	Всего выделено азота (г)	Баланс
1	Обычное домашнее питание	—	—	12,990	—	—
2	Желток	2.257	—	6,901	—	—
3	"	2.257	—	4,499	—	—
4	"	2.257	—	3,008	—	—
5	"	2.257	—	2,893	—	—
6	"	2.257	—	2,613	—	—
7	"	2.252	—	2,508	—	—
8	"	2.252	—	2,535	—	—
9	"	2.252	—	2,315	—	—
10	"	2.252	—	2,359	—	—
11	"	2.245	—	2,189	—	—
12	"	2.245	—	2,051	—	—
13	"	2.202	0.734	1,884	2,613	—0.416
14	"	2.202	0.734	1,859	2,593	—0.391
15	"	2.202	0.734	1,880	2,614	—0.412
16	"	2.202	0.734	1,903	2,637	—0.435
17	"	2.202	0.734	1,886	2,620	—0.418
Среднее за 13—17-й день . . .			0.734	1,882	—	—0.414
18	Горох	2.202	—	1,853	—	—
19	"	2.202	—	1,903	—	—
20	"	2.202	—	2,113	—	—
21	"	2.202	—	2,116	—	—
22	"	2.202	—	2,515	—	—
23	"	2.202	1.101	2,509	3,610	—1.408
24	"	2.202	1.101	2,575	3,676	—1.474
25	"	2.202	1.101	2,544	3,645	—1.443
26	"	2.202	1.101	2,555	3,656	—1.454
27	"	2.202	1.101	2,744	3,845	—1.643
28	"	2.202	1.101	2,249	3,350	—1.148
29	"	2.202	1.101	2,341	3,442	—1.240
30	"	2.202	1.101	2,711	3,812	—1.610
Среднее за 23—30-й день . . .			1.101	2,528	—	—1.427

Сохранение аппетита у подопытных лиц весьма важно также и потому, что обеспечивает полное потребление подопытными всей предложенной им пищи, а следовательно, гарантирует поступление в организм изо дня в день совершенно одинаковых количеств различных пищевых веществ, калорий и предотвращает, таким образом, колебания в размерах азотистых потерь, обусловленные неравномерным поступлением пищи.

Следует подчеркнуть, что равномерность и постоянство цифр, получаемых в конце первого и второго периодов опыта, обеспечиваются не только упомянутыми выше моментами, но также и точностью дозировки продуктов, устранением возможности потерь в процессе кулинар-

¹ Первая половина этого опыта приведена в табл. 1, как опыт № 5.

Таблица 4

№ опыта	Желтковый период						Гороховый период					
	день опыта	азот пищи (г)	азот кала (г)	азот мочи (г)	всего выделено азота (г)	баланс азота	день опыта	азот пищи (г)	азот кала (г)	азот мочи (г)	всего выделено азота (г)	баланс азота
7	11—13	2.102	0.890	1.677	2.537	—0.455	18—20	2.104	1.286	2.245	3.531	—1.427
8	12—15	2.323	0.964	2.054	3.018	—0.590	22—23	2.330	1.370	2.852	4.222	—1.892
9	13—17	2.202	0.734	1.882	2.616	—0.414	23—30	2.202	1.101	2.528	3.629	—1.427
10	12—16	2.862	0.831	2.060	2.891	—0.029	20—24	2.362	1.149	3.040	4.189	—1.326

Таблица 5

Коэффициент усвояемости, коэффициент ретенции и коэффициент использования белков гороха по данным опытов на 4 мужчинах

Подопытные лица	Коэффициент усвояемости	Коэффициент ретенции	Коэффициент использования
Опыт № 7, Г.	81.1	63.7	54.1
Опыт № 8, Е.	82.6	58.5	43.3
Опыт № 9, В.	83.3	64.3	54.0
Опыт № 10, Т.	83.8	61.5	54.6
Среднее	83.9	62.9	52.7

ной обработки и потребления пищи, строжайшим соблюдением на всем протяжении опыта совершенно одинаковых условий содержания подопытного субъекта (время работы, отдыха, сна, режим питания и т. д.) и, наконец, также ограждением его от всякого рода влияний, отражающихся на интенсивности азотистого обмена (изменение температуры внешней среды, нервно-психические раздражения и т. д.). О влиянии этих факторов на интенсивность азотистого обмена свидетельствуют как наши собственные наблюдения, так и данные ряда авторов (Kocher, 1914; Молчанова и др., 1935; Миттельштедт, 1932, и др.).

Метод дает возможность вычислить, на основании данных о размерах азотистых потерь с мочой и калом в конце первого и второго периодов опыта, истинную усвояемость, вычисленную с учетом эндогенного азота кала, коэффициент ретенции, коэффициент использования исследуемых белков и обеспечивает, таким образом, получение исчерпывающего представления о полноте использования их организмом человека.

Касаясь сходства и различия в величине перечисленных коэффициентов, обнаруженных при определении питательной ценности одного и того же белка на различных подопытных лицах, мы имеем возможность отметить, что индивидуальные колебания невелики и что на основании полученных цифр могли быть выведены достоверные средние.

Учитывая все вышеизложенное, мы пришли к выводу, что описанный выше метод вполне пригоден для изучения качества белков в пище человека. Используя этот метод, мы предприняли проверку достовер-

ности выводов о питательной ценности различных белков, сделанных нами на основании данных об их аминокислотном составе. Результаты упомянутых исследований будут служить предметом одного из следующих наших сообщений.

ВЫВОДЫ

Разработан метод определения питательной ценности белков и белковых смесей для человека. Метод обеспечивает получение достоверных данных об истинной усвояемости, коэффициенте ретенции и коэффициенте использования белка, дающих исчерпывающее представление о полноте использования этого белка организмом человека.

Разработка методов кулинарной обработки блюд, использованных в описанных выше опытах, осуществлялась при активном содействии и помощи Отдела технологии Института питания в лице проф. Д. И. Лобанова и кулинара тов. Сидорова. Определения азота проводились Химико-аналитическим отделом Института питания (зав. А. М. Голенко).

ЛИТЕРАТУРА

- Балашова, Львова, Соловьева, Шарпенак, Физиолог. журн. СССР, 17, № 2, 268, 277, 1934.
Миттельштедт, Физиолог. журн. СССР, 15, 424, 1932.
Молчанова, Ежова и др., Вопр. питания, № 4, 1, 1935.
Шарпенак, Физиолог. журн. СССР, 17, № 2, 284, 1934; Пищев. промышл., № 6, 1947.
Bethe, Handb. d. norm. u. pathol. Physiol., 5, 93, 1928.
Kocher, Arch. f. Klin. Med., 45, 82, 1914.
McCollum, Simmonds a. Parsons, J. biol. Chem., 47, 111, 139, 175, 207, 295, 1921.
Mitchell, J. biol. Chem., 58, 873, 1924.
Mitchell a. Carmen, J. biol. Chem., 60, 613, 1921.
Rubner, Zschr. f. Biol., 17, 115, 1879.
Thomas, Arch. f. Anat. u. Physiol., 25, 219, 1909.

АНАЛИЗ ДЕЙСТВИЯ ЦИАНИДОВ НА ДЫХАНИЕ ЛЯГУШКИ

(К ВОПРОСУ О РОЛИ КАРОТИДНЫХ ТЕЛЕЦ ЛЯГУШКИ)

М. Л. Беленький

Кафедра фармакологии II Ленинградского медицинского института

Поступило 18 VI 1946

При введении солей синильной кислоты под кожу лягушке у последней развивается картина одышки, проявляющейся в периодическом возникновении групп энергичных раздувающих легочные мешки дыхательных движений, разделенных более или менее длительными дыхательными паузами, во время которых легкие остаются наполненными воздухом (Карасик, 1930). Отмеченный тип дыхания рассматривается Babak (1921) и Карасиком (1930) как диспноэтический. По мнению Карасика (1930), одышка, возникающая у лягушки под влиянием цианидов, является реакцией животного на аноксию.

Как известно (Heymans, Bouckaert и Dautrebande, 1931), синильная кислота вызывает у теплокровных животных одышку в результате рефлекторного возбуждения дыхательного центра, вследствие раздражения химических рецепторов каротидного клубочка. Эти химические рецепторы, чувствительные к аноксемии, цианидам, сероводороду, азиду натрия и к другим агентам, вызывающим аноксию, представляют собой структуры геминного типа (Аничков, 1945).

У лягушки также существует образование, напоминающее каротидный клубочек теплокровных животных. Это образование располагается в месте бифуркации общей сонной артерии или, что бывает чаще, в начальной части внутренней сонной артерии и выглядит как сероватый узелок величиной в 0.2—0.3 мм в поперечнике. Zimmermann (1887) назвал это образование „Carotislabyrinth“.²

Каротидное тельце лягушки иннервируется языкоглоточным нервом (Meyer, 1927; Смирнов, 1944) и, в отличие от каротидного клубочка теплокровных, лишено симпатической иннервации (Смирнов, 1944).

Maurer (1888) и Marshall (1893), изучавшие развитие каротидного тельца лягушки, пришли к выводу, что оно развивается из третьей бронхиальной дуги, т. е. имеет такое же происхождение, как и каротидный синус млекопитающих.

По мнению Ask-Urmark (1935), каротидное тельце лягушки является анатомическим гомологом каротидного синуса млекопитающих.

Meyer (1927) в опытах с перерезкой языкоглоточных нервов, а также с их электрическим раздражением, установил, что каротидному тельцу лягушки присущи прессоцептивные функции.

¹ Доложено на заседании Секции фармакологов и токсикологов Ленинградского общества физиологов им. Сеченова 7 VI 1946.

² В литературе это образование известно также, как „Gefäßlabyrinth“, „Carotiden-drüse“, „Glandula carotica“, „Carotid body“.

Вопрос о наличии химической чувствительности каротидных телец лягушки впервые изучал Карасик (1934). По его наблюдениям, перерезка обоих языкоглоточных нервов не препятствовала возникновению легочной „периодики“ как при циркуляторной аноксемии, так и при аноксии, вызванной введением цианистого натрия. На основании этих наблюдений, Карасик пришел к выводу, что зависимость легочной „периодики“ от синусных рефлексов не обязательна.

Smyth (1939), однако, пришел к противоположному выводу. Денервация каротидных телец в его опытах приводила к почти полному исчезновению диспноэтической реакции на недостаток кислорода, вызванный помещением животного в атмосферу азота. На основе этих опытов Smyth заключил, что каротидное тельце лягушки, подобно каротидному клубочку теплокровных, обладает химической чувствительностью к недостатку кислорода и что у лягушки, так же как и у теплокровных, возникновение одышки вследствие аноксии зависит от рефлексов, идущих из каротидного тельца.

Результаты, полученные Smyth, давали все основания предполагать, что и диспноэтическая реакция на введение цианидов имеет своим источником рефлекс, возникающие в каротидном тельце.

Это предположение, по предложению проф. С. В. Аничкова, мы и подвергли экспериментальной проверке.

МЕТОДИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты ставились на *Rana temporaria* обоего пола в течение апреля—мая 1946 г. Дыхательные движения регистрировались графически с помощью методики, предложенной Карасиком (1930).

Лягушка привязывалась к столу. Изнутри, через дно ротовой полости прокалывался тонкий троакар, острый конец которого вкалывался в резиновую трубку, наглухо закрытую с одного конца и соединенную другим своим концом с мареевской капсулой. Колебания давления в ротовой полости передавались на мареевскую капсулу и регистрировались на закопченной ленте кимографа.

До начала опыта под кожу правого бедра вкалывалась игла от шприца, через которую в последующем вводился изучаемый яд.

После налаживания регистрации мы приступали к опыту лишь по истечении 30—50 мин., с тем, чтобы животное за это время полностью успокоилось и у него установился определенный тип дыхания.

Затем под кожу бедра через заранее вколотую иглу вводился раствор цианистого калия, приготовленный на физиологическом растворе. Мы пользовались растворами цианистого калия в концентрациях от 0.025 до 0.1%. Объем вводимого раствора составлял 0.5 мл.

В последней серии опытов, чтобы ослабить влияния, связанные с повышением количества жидкости, циркулирующей в организме, мы сократили объем вводимого яда до 0.2 мл. Количество вводимого лягушке цианистого калия в наших опытах колебалось от 1.2 до 12 γ на 1 г веса тела животного. Введение цианистого калия в наших опытах всегда вызывало возникновение типичной диспноэтической реакции, которую мы и регистрировали графически на кимографе.

Затем, мы приступали к денервации каротидных телец. Эта операция производилась под уретановым наркозом (0.5—1.5 мл 10%-го раствора уретана), таким же способом, каким пользовался и Smyth.

На уровне плечевых сочленений горизонтальным разрезом рассекалась кожа груди. Из середины этого разреза проводился перпендикулярный к нему разрез, рассекавший кожу дна ротовой полости. Получающиеся в результате этого Т-образного разреза кожные лоскуты

откидывались в стороны. Верхняя часть грудины резецировалась. Грудинно-подъязычная мышца соответствующей стороны отслаивалась от подлежащих тканей и оттягивалась к средней линии. При этом становился видимым соответствующий ствол аорты. Для удобства дальнейших манипуляций мы применили простой технический прием, заключающийся в подведении под ствол аорты стеклянной трубки диаметром в 3—4 мм. Благодаря этому ствол аорты натягивался и его разветвления становились хорошо видимыми и доступными.

С помощью тупой препаровальной иглы, под контролем бинокулярной лупы, полностью отпрепаровывалась от окружающих тканей область бифуркации общей сонной артерии. Затем, при помощи стеклянной палочки с тонким оплавленным концом, каротидное тельце тщательно смазывалось фенолом.

Описанная операция производилась с обеих сторон, после чего кожа лягушки, по возможности герметично, зашивалась непрерывным швом и лягушка отвозывалась от столика.

Как правило, через 20—40 мин. после окончания операции у лягушки появлялись дыхательные движения, а через 1—1½ час. она уже принимала обычную позу. Через 4—6 час. поведение животного представлялось совершенно нормальным.

После того как лягушка внешне полностью оправлялась от наркоза и перенесенной операции, она снова привязывалась к столику и вновь регистрировалась реакция со стороны ее дыхания на ту же дозу цианистого калия.

Так как животные выживали после операции в течение 4—8 дней, то мы имели возможность в ряде опытов проводить повторно исследование реакции дыхания на введение цианистого калия на протяжении нескольких дней.

В наших первых опытах мы получали результаты аналогичные тем, что получал и Smyth (1939): введение цианистого калия после денервации каротидных телец не давало типичной диспноэтической реакции или эта реакция оказывалась весьма резко ослабленной. Однако в дальнейшем, по мере совершенствования нашей оперативной техники, мы начали получать противоположные результаты: несмотря на денервацию каротидных телец введение цианистого калия продолжало вызывать одышку, проявлявшуюся, как и до операции, в виде периодического возникновения групп энергичных нагнетательных движений. При этом сила ответной реакции, как правило, существенно не отличалась от той, которая имела место в норме.

Эти результаты вызвали у нас сомнение в том, достигаем ли мы полноты денервации каротидных телец той оперативной методикой, которой мы пользовались.

В целях исключения этого сомнения мы перешли к опытам, в которых каротидные тельца полностью экстирпировались.

Для этого, после очищения каротид от окружающих тканей, перевязывались общие сонные артерии у самого места их отхождения от соответствующих стволов аорты, и наружные и внутренние сонные артерии — по возможности дальше от места бифуркации. Затем, каротидные тельца иссекались вместе с прилегающими участками артерий.

После этой операции лягушки выживали даже лучше, чем после денервации по методике, предложенной Smyth.

В результате опытов с экстирпацией каротидных телец оказалось, что диспноэтическая реакция на введение цианистого калия сохранялась и после этого вмешательства (рис. 1).

Специально поставленными опытами мы установили, что экстирпация каротидных телец не изменяет и пороговой чувствительности дыхания

лягушки к цианистому калию. Более того, в одном из опытов нами даже было констатировано повышение чувствительности дыхания лягушки к цианистому калию после экстирпации каротидных телец.

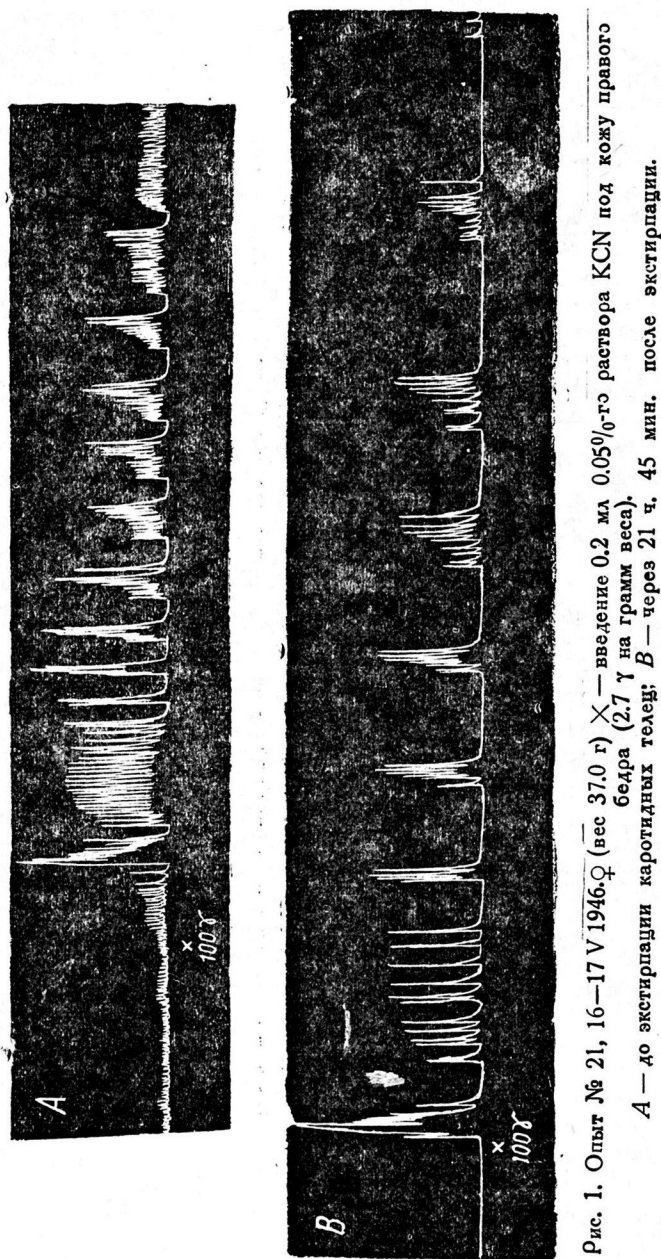


Рис. 1. Опыт № 21, 16—17 V 1946. Q (вес 37.0 г) X — введение 0.2 мл 0.05% раствора KCN под кожу правого бедра (2.7 γ на грамм веса).

A — до экстирпации каротидных телец; B — через 21 ч. 45 мин. после экстирпации.

Для того, чтобы исключить в наших опытах возможность рефлекторных изменений дыхания в результате механического и химического раздражения тканей вводимым раствором, мы в двух опытах предварительно денервировали правую заднюю конечность животного, путем перерезки крестцового сплетения с соответствующей стороны. Однако и при этом мы получили типичную для цианистого калия одышку как до, так и после экстирпации каротидных телец.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, в наших опытах нам не удалось установить сколько-нибудь существенной роли каротидных телец в возникновении диспноэтической реакции на введение цианистого калия. Наши результаты, находясь в полном соответствии с наблюдениями Карасика (1934) в его опытах с перерезкой языкоглоточных нервов,

стоят в противоречии с результатами, полученными Smyth (1939).

Нам кажется возможным предположить, что полученные Smyth результаты в значительной мере зависели от общего состояния животных после операции. В наших первых опытах, когда лягушка подвергалась в процессе операции более глубокому травмированию, мы также не наблюдали диспноэтической реакции на введение цианистого калия после денервации каротидных телец.

В тех опытах, в которых мы исследовали реакцию дыхания на введение цианистого калия повторно, мы могли убедиться, что, по мере того, как животное оправлялось после операции, у него наблюдалась все более энергичная диспноэтическая реакция на введение цианистого калия и эта реакция снова снижалась перед смертью животного (рис. 2).

Полученные нами результаты свидетельствуют или об отсутствии химической чувствительности к аноксии у каротидных тельц лягушки или

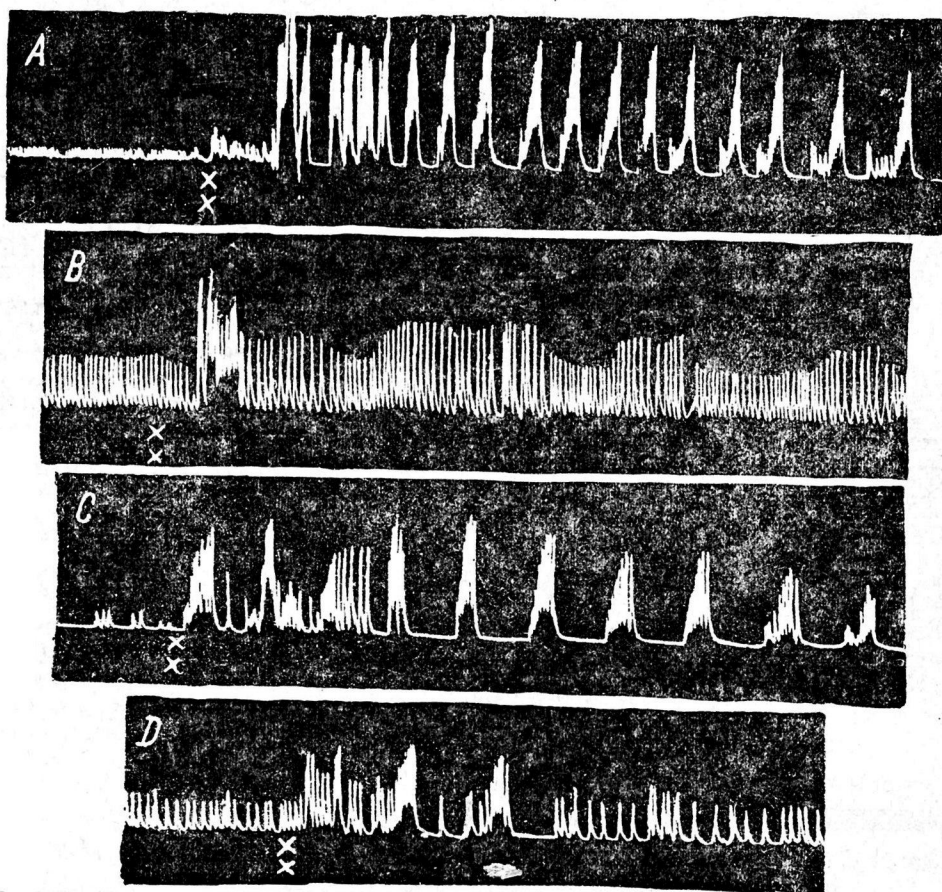


Рис. 2. Опыт № 19, 13—16 V 1946. ♀ (вес 41.0 г) × — введение 0.5 мл [0.025%-го] раствора KCN под кожу правого бедра (3 γ/г).
 А — до экстирпации каротидных тельц; В — через 4 ч. 5 мин. после экстирпации;
 С — через 24 ч. 40 мин. после экстирпации; D — через 68 ч. после экстирпации (виден
 смерть животного).

о том, что, во всяком случае их чувствительность не превышает чувствительности других физиологических структур, возбуждаемых аноксией.

И в том и в другом случае можно утверждать, что каротидным тельцам лягушки не присуща та физиологическая роль в регуляции дыхания, которая признается за каротидными клубочками теплокровных животных. Этот факт нам представляется возможным интерпретировать, исходя из сопоставления морфологических особенностей каротидного тельца лягушки и каротидного клубочка теплокровных животных.

Исчерпывающее описание строения каротидного тельца у лягушки в литературе отсутствует (Смирнов, 1945). Однако уже старые авторы (Ecker, Wiedersheim, 1896) отмечают, что каротидное тельце лягушки

имеет кавернозное строение и состоит из эндотелия, гладкомышечных волокон и соединительной ткани. По данным Pischinger (1935), каротидное тельце жабы состоит из широких пространств и мелких каналов и образовано только элементами сосудистой стенки. Что касается теплокровных животных, то в их каротидном клубочке, кроме того, описаны клетки, родственные хромафинным (Kohn, 1900), которые рассматриваются Pende (Пенде, 1937) как эмбриональные симпатические клетки.

Аничков (1936; Anitchkov, 1937), на основании сопоставления общей для каротидного клубочка, вегетативных ганглиев и мозгового слоя надпочечника избирательной чувствительности к ганглионарным ядам с морфологической и эмбриологической близостью „хромафиноподобных“ клеток клубочка и клеток вегетативных ганглиев и мозгового слоя надпочечника, высказал гипотезу, что эти „хромафиноподобные“ клетки и являются местом локализации химической чувствительности каротидного клубочка. Эта гипотеза была впоследствии поддержана Philippot (1937). „Хромафиноподобные“ клетки рассматриваются не только как морфологический субстрат чувствительности к ганглионарным ядам, но и как место локализации химических рецепторов, чувствительных к аноксии (Hollinshead и Sawyer, 1945).

В каротидном тельце лягушки подобного типа клетки не описаны, что, может быть, стоит в связи с установленным Смирновым (1944) фактом отсутствия симпатических ветвей, идущих к каротидному тельцу лягушки.

В свете этих морфологических различий между каротидным клубочком теплокровных и каротидным тельцем лягушки наши результаты могут служить некоторым подтверждением роли „хромафиноподобных“ клеток как морфологического субстрата химических рецепторов геминной структуры.

ВЫВОДЫ

1. Рефлексы с каротидного тельца лягушки не играют сколько-нибудь существенной роли в возникновении одышки после введения цианистого калия.

2. Каротидное тельце лягушки не имеет того физиологического значения в регуляции дыхания, какое признается за каротидным клубочком млекопитающих.

ЛИТЕРАТУРА

- Аничков С. В., Физиол. журн. СССР, 21, № 1, 27, 1936. Бюлл. exper. биол. и мед., 79, № 4—5, 1945.
 Карасик В. М., Русск. физиол. журн., 13, № 4—5, 525, 1930; 17, № 3, 600, 1934.
 Пенде. Эндокринология, 1, 33, Биомедгиз, 1937.
 Смирнов А. А., Тр. ВММА, 3, 81, 1944; Каротидная рефлексогенная зона. Изд. ВММА, Л., 1945.
 Anitchkov, Arch. int. de Pharmacodyn. et de Thérap., 60, 1, 61, 1937.
 Ask-Urmark E., Acta psychiatr., Kobenhaven, 6 suppl., 1935. Цит. по Smyth (1939).
 Babak E., Winterstein's Handb. d. vergl. Physiol., Jena, 1, 706, 1921.
 Ecker und Wiedersheim. Anatomie des Frosches. Braunschweig, 293, 1896.
 Heymans C., J. J. Bouckaert et L. Dautreband, Arch. int. de Pharmacodyn. et de Thérap., 40, 54, 1931.
 Hollinshead W. H. and C. H. Sawyer, Amer. J. Physiol., 114, No. 1, 79, 1945.
 Kohn, Arch. f. Mikrosk. Anat., 56, 81, 1900. Цит. по Пенде (1939).
 Marshall A. M. Vertebrate Embryology. London, 1893. Цит. по Smyth (1939).
 Maurer F., Gegenbaur's Jahrb., 74, 175, 1888. Цит. по Smyth (1939).
 Meyer F., Pflüg. Arch., 215, 545, 1927.
 Philippot E., Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Therap., 62, 357, 1937.
 Pischinger A., Z. Anat., 103, 45, 1934. Цит. по Смирнову (1945).
 Smyth D. H., J. Physiol., 95, 305, 1939.
 Zimmermann, Inaug. Diss. Berlin, 1887. Цит. по Ecker u. Wiedersheim (1896).

О ПРОИСХОЖДЕНИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПРИ ДЕЙСТВИИ БОЛЬШИХ ДОЗ ХЛОРАЛГИДРАТА

Н. А. Губарева и И. А. Лерман

Кафедра фармакологии Башкирского медицинского института

Поступило 8 II 1946

Литературные данные о влиянии хлоралгидрата на углеводный обмен скудные и противоречивы. Steinmetzer и Svoboda (1928), Horsters и Brugsch (1930), Burdi (1930) наблюдали у животных при действии хлоралгидрата гипергликемию. В опытах, поставленных на людях одним из нас (Лерман, 1939), при действии малых доз, вызывающих непродолжительный сон, отмечалось некоторое понижение содержания сахара в крови, в то время как при действии больших доз в опытах на кроликах и собаках всегда наблюдалась значительная гипергликемия.

Всего нами было поставлено 25 опытов — 6 на кроликах и 19 на собаках.

Кроликам мы вводили хлоралгидрат подкожно в 7%-м растворе из расчета 5—6 мл на 1 кг веса. Сахар крови исследовался в течение 5 часов по Hagedorn—Jensen, причем во всех опытах мы получили повышение его содержания в среднем от 45 до 66% по отношению к первоначальной величине.

Собакам хлоралгидрат инъецировался внутривенно из расчета 0.3—0.5 г на 1 кг веса. В некоторых опытах введению хлоралгидрата предшествовало введение 10% раствора люминала (0.1—0.12 г на 1 кг веса). Хлоралгидрат в этих опытах вводился только после наступления глубокого сна или наркоза, обычно через 2—3 часа после начала опыта. Через 10—20 мин. после внутривенного введения хлоралгидрата наступал полный наркоз. Сахар крови исследовался до введения хлоралгидрата и через 15 мин., 30 мин., 1 час, 2 часа и 3 часа после введения.

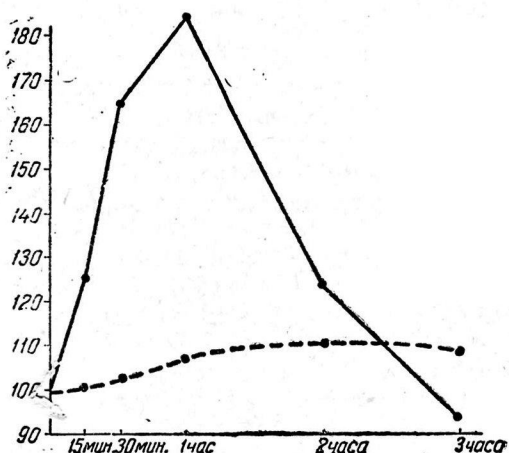
Во всех опытах с одним хлоралгидратом мы получили гипергликемию с максимальным повышением через час после введения: наименьшее повышение было 48 мг-%, наибольшее 120 мг-%, в среднем 78 мг-%. Через 2 часа содержание сахара в крови уже понижалось, а через 3 часа после введения хлоралгидрата возвращалось к исходным величинам. В опытах с предварительным введением люминала содержание сахара в крови при действии хлоралгидрата или вовсе не повышалось, или повышалось незначительно (см. таблицу).

Люминал, как показали опыты одного из нас (Лерман, 1944), угнетает сахарный центр и может „снять“ гипергликемию центрального происхождения.

Содержание сахара в крови собак (в мг-%)

Результаты 4 контрольных опытов с хлоралгидратом (средние данные)		Результаты 10 опытов, в которых хлоралгидрат вводился на фоне люминалового наркоза (средние данные)	
В норме	88	В норме	81
Через 15 минут после введения хлоралгидрата	111	Во время люминалового наркоза	68
Через 30 мин.	147	Через 15 мин. после введения хлоралгидрата	89
Через 1 час	165	Через 30 мин.	98
Через 2 часа	109	Через 1 час.	76
Через 3 часа	82	Через 2 часа	70
		Через 3 часа	65

Как видно из приведенной таблицы, предварительное введение люминала препятствует наступлению хлоралгидратовой гипергликемии, причем наблюдается только небольшое и кратковременное повышение; повидимому, люминал препятствует проявлению действия хлоралгидрата на



Изменение содержания сахара в крови у собак при действии хлоралгидрата.

Сплошная кривая — сахар у нормальной собаки; прерывистая кривая — сахар у собаки с удаленным правым и денервированным левым надпочечником.

углеводный обмен. Мы полагаем, что результаты приведенных опытов говорят за центральное влияние хлоралгидрата на углеводный обмен, тем более, что в другой серии опытов одним из нас (Лерман, 1939) было доказано, что пропускание хлоралгидрата через изолированную печень не изменяет отдачи сахара последней.

Для проверки правильности такой точки зрения мы поставили 5 опытов на собаке с удаленным правым и денервированным левым надпочечником. В 3 опытах мы вводили хлоралгидрат *per rectum* (0.5 г на 1 кг веса), а в 2 — внутривенно (0.3 г на 1 кг веса). Содержание сахара в крови определялось в те же сроки, что и в описанных выше опытах. Как видно из приводимой кривой (см. рисунок), хлоралгидрат дал только незначительное повышение содержания сахара в крови у собаки с денервированным левым и удаленным правым надпочечником, тогда как у нормальных собак наблюдалось резкое повышение (количество сахара в крови в норме принято за 100).

Из приведенных опытов следует, что предварительная операция с удалением одного надпочечника и денервированием другого почти полностью снимает хлоралгидратовую гипергликемию. Вместе с тем, эти опыты с несомненностью говорят о том, что гипергликемия от хлоралгидрата не является следствием непосредственного действия этого снотворного на печень, иначе было бы непонятно устранение этой гипергликемии у оперированных собак. Следовательно, вызываемая хлоралгидратом гипергликемия объясняется центральными влияниями, причем импульсы идут по чревному нерву к надпочечнику и вызывают повышенное выделение адреналина и, как результат этого, гипергликемию; помимо этого, импульсы могут идти одновременно и к печени. Однако при этом наблюдается лишь незначительное повышение содержания сахара в крови.

ВЫВОДЫ

1. Большие дозы хлоралгидрата вызывают у кроликов и собак гипергликемию.

При предварительном введении собакам люминала в наркотической дозе хлоралгидрат гипергликемии не вызывает.

3. При введении хлоралгидрата собаке с денервированным левым и удаленным правым надпочечником гипергликемии не наблюдается.

4. Гипергликемия, вызываемая хлоралгидратом — центрального происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

- Лерман И. А., Сб. научн. трудов Башкирского Гос. мед. инст., 2, 1939; Бюлл. экспер. биол. и мед., 17, № 6, 1944.
 Burdi J., Zschr. f. exper. Med., 71, 1930.
 Horsters u. Brugsch, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., 147, 1930.
 Steinmetzer u. Svoboda, Biochem. Zschr., 198, 1928.

К ВОПРОСУ О ПРОХОДИМОСТИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ДЛЯ АЦЕТИЛХОЛИНА

Г. С. Гвишиани

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

Поступило 23 V 1945

Задачей настоящего исследования являлось выяснение вопроса о проходимости гематоэнцефалического барьера для ацетилхолина и одновременно с этим выяснение характера действия последнего на центры продолговатого мозга и дифференцирование этого действия от периферических эффектов ацетилхолина.

Изучение указанных вопросов приобретает особое значение в связи с работами последних лет о роли ацетилхолина как медиатора нервного возбуждения в центральной нервной системе.

Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о присутствии и синтезе ацетилхолина в мозговой ткани и о наличии его в спинномозговой жидкости (Feldberg и Schriever, 1936; Альперн и сотр., 1937; Loewi, 1937; Quastel и сотр., 1938a, 1938b; Feldberg, 1945; Михельсон, 1945, и др.). Впрочем, некоторые исследователи отрицают присутствие или появление ацетилхолина в спинномозговой жидкости (Dikshit, 1933).

Что же касается влияния ацетилхолина на функции центральной нервной системы, то оно изучалось, главным образом, с точки зрения изменения рефлексов, причем были получены различные результаты, в зависимости от ряда условий, в частности от дозы ацетилхолина. Лишь в самое последнее время Bülbring и Burn (1941) доказали влияние этого вещества на моторную функцию спинного мозга.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Опыты ставились на кошках. Животные под эфирным наркозом привязывались к операционному столу брюхом кверху; после этого им делалась трахеотомия; в трахею вводилась канюля, одна ветвь которой с помощью резиновой трубки соединялась с вульфовской склянкой, наполненной эфиром для продолжения наркоза; другая ветвь служила для соединения с мареевской капсулой, с помощью которой регистрировалось дыхание. Общее артериальное давление измерялось в сонной артерии при посредстве ртутного манометра.

Затем животным придавалось боковое положение и в области затылка по средней линии делался продольный разрез, тупым путем отсекались мышцы и в области большого затылочного отверстия обнажалась твердая мозговая оболочка (tentorium). Благодаря этому мы имели возможность под контролем глаза набирать шприцем требуемое количество жидкости из большой цистерны и вводить туда ацетилхолин; о действии его на медуллярные центры мы могли судить по изменению кровяного давления и дыхания.

Так как по вопросу о стойкости ацетилхолина в спинномозговой жидкости мы литературных указаний не обнаружили, то до исследования проходимости гематоэнцефалического барьера для введенного в кровь ацетилхолина мы выяснили этот вопрос в специальных опытах.

С этой целью были приготовлены *ex tempore* два раствора ацетилхолина (1:10 000): один в спинномозговой жидкости, извлеченной по

указанному выше методу, другой в рингер-локковской жидкости; для контроля бралась чистая спинномозговая жидкость.

Пробирки с тремя указанными пробами помещались на 15—60 минут в водяную баню, в которой температура воды поддерживалась на уровне 36—37° С. Активность проб определялась на кровяном давлении децеребрированных или находившихся под хлоралгидратным наркозом кошек. Испытуемые растворы вводились в вену в количестве 0.1 мл, причем объем вводимой жидкости доводился до 1 мл рингер-локковской жидкостью.

В результате многократных опытов выяснилось, что ацетилхолин в спинномозговой жидкости при температуре тела быстрому разрушению не подвергается, однако все же стойкость его в ней несколько уступает стойкости в солевом растворе. Сила депрессорной реакции кровяного давления и возбуждающее действие на дыхание оказываются одинаковыми при испытании указанных выше растворов ацетилхолина, находившихся в водяной бане в течение 15—30 минут; даже после 40-минутного пребывания в ней ацетилхолин сохраняет свое характерное действие; инактивация была нами констатирована только после 50—60-минутного стояния его в водяной бане. Следует отметить, что чистая спинномозговая жидкость тоже вызывает подобную реакцию кровяного давления, но гораздо менее сильную, чем раствор ацетилхолина в ней (рис. 1); дыхание при этом не изменяется. Эти опыты позволяют считать, что обнаружение ацетилхолина в спинномозговой жидкости после инъекции в кровь возможно с помощью биологических методов; это значительно упрощает решение нашей основной задачи — выяснение вопроса о проходимости гематоэнцефалического барьера для ацетилхолина. Результаты соответствующих опытов сообщаются ниже.

Для стабилизации ацетилхолина в крови кошкам предварительно вводилось 0.1 мг салицилата эзерина. После этого в общую сонную артерию или в бедренную вену инъецировались разные количества раствора ацетилхолина 1:1000 (0.1—0.2—0.3—0.5 мл); через 5—10—12 минут, чаще всего во время депрессорного эффекта, из большой цистерны набиралась спинномозговая жидкость в достаточном количестве (0.5—1.0—1.5 мл). Содержание ацетилхолина в ней определялось на разных объектах: на отрезках спинной мышцы пиявки, на прямой брюшной мышце лягушки и на изолированном сердце лягушки.

Опыты (20) на отрезках спинной мышцы пиявки производились по методу Fühner. Питательной жидкостью являлся эзеринизированный (1:200 000) рингеровский раствор. Выяснилось, что спинномозговая жидкость после введения в кровь ацетилхолина в большинстве наших опытов вызывает повышение тонуса отрезков; контрольная жидкость, взятая до инъекции в кровь этого яда, не изменяет их тонуса (рис. 2, верхняя кривая).

Аналогичные результаты, но менее выраженные, получены и в опытах (10) на прямой брюшной мышце лягушки (рис. 2, нижняя кривая).

На изолированных (по методу Straub) сердцах лягушек (15) были исследованы, прежде всего, следующие концентрации нормальной спинномозговой жидкости: 1:5, 1:10, 1:50, 1:100. В большинстве случаев они не изменяли деятельности сердца (рис. 3, Л); в меньшем числе опытов они действовали на сердца положительно хроно- и инотропно; ни в одном эксперименте нами не было констатировано угнетающее влияние спинномозговой жидкости на работу сердца.

Следует указать, что аналогичные результаты получили Штерн (1938) и Пападат и Цыганов (1939). Эти авторы объясняют хроно- и инотропное действие спинномозговой жидкости на изолированное сердце лягушки наличием в ней метаболитов сосудистого сплетения. Однако Ромель (1939) в своих опытах не видел изменения в деятельности сердца под влиянием нормальной спинномозговой жидкости.

На изолированных сердцах лягушек — для определения перехода в спинномозговую жидкость введенного в кровь ацетилхолина — было

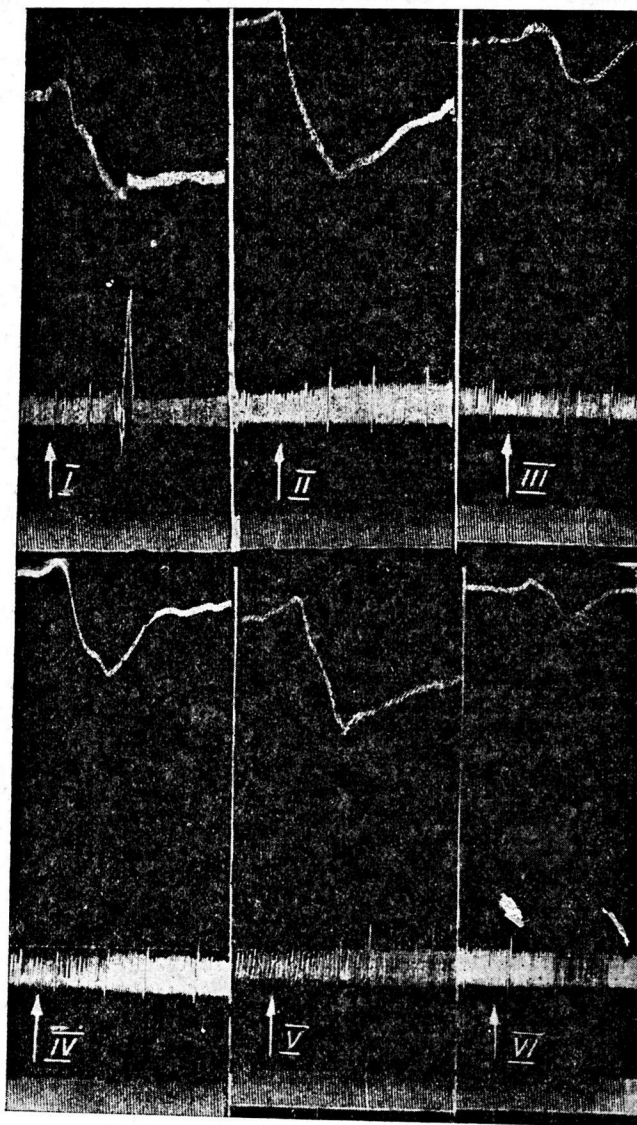


Рис. 1. Кошка (вес 2750 г) под хлоралгидратным наркозом. Запись кровяного давления (верхние кривые) и дыхания (нижние кривые). Под кимограммами — отметка времени (секунды).

I — раствор ацетилхолина в спинномозговой жидкости после 10-минутного стояния в водяной бане; II — раствор ацетилхолина в рингер-локковской жидкости после 10-минутного стояния в водяной бане; III — спинномозговая жидкость (0.1 мл) после 10-минутного стояния в водяной бане; IV — раствор ацетилхолина в спинномозговой жидкости после 30-минутного стояния в водяной бане; V — раствор ацетилхолина в рингеровской жидкости после 30-минутного стояния в водяной бане; VI — спинномозговая жидкость (0.1 мл) после 30-минутного стояния в водяной бане.

поставлено 30 опытов. Применялась эзеринизированная (эзерин 1 : 100 000 — 1 : 200 000 — 1 : 400 000) рингеровская жидкость.

В подавляющем большинстве случаев оказалось, что указанная жидкость вызывает отрицательное инотропное и небольшое отрицательное хронотропное действие, и последующее положительное хроно- и инотропное действие; иногда эта последняя фаза проявлялась в период смены испытуемой жидкости на нормальный солевой раствор (рис. 3, II).

Таким образом, в спинномозговой жидкости при испытании ее на изолированном сердце лягушки иногда можно обнаружить „стимулирующее“ вещество; после введения

ацетилхолина в кровь оно появляется в этой жидкости в большом количестве и, судя по рис. 3, может до известной степени маскировать холиноподобное действие. Для окончательного выяснения вопроса о нахождении в спинномозговой жидкости введенного в кровь ацетилхолина были поставлены опыты на атропинизированном сердце лягушки (атропин — 1:100 000). Выяснилось, что после атропинизации описанная ацетилхолиноподобная фаза в реакции сердца уже не имеет места; зато вторая „стимулирующая“ фаза остается неизменной (рис. 3, III, IV).

На основании приведенных опытов можно сказать, что введенный в кровь ацетилхолин переходит в спинномозговую жидкость в первые 2—5 минут, т. е. в период максимального депрессорного действия на кровяное давление.

Согласно Штерн (1939), одно и то же вещество действует различно в зависимости от того, вводится ли оно в кровь или непосредственно

в спинномозговую жидкость; кроме того, различные вещества, введенные в цистерну, быстро появляются в крови. Зная это, мы все же сочли целесообразным исследовать проходимость гематоэнцефалического барьера для ацетилхолина именно в этом направлении; при изучении этого вопроса, попутно мы могли изучить действие ацетилхолина на медуллярные центры и дифференцировать его от периферического влияния.

С этой целью ацетилхолин в дозе 0.1—0.2 γ вводился в большую цистерну и (для сравнения) в бедренную вену.

Указанные количества исследуемого вещества при инъекции в вену подопытным животным вызвали ясное депрессорное действие на кровяное давление, увеличение глубины и ускорение ритма дыхания (рис. 4, II). После введения их в большую цистерну дыхание углубляется и ускоряется в большей степени, чем при инъекции в вену; кровяное давление или не изменяется, или сначала незначительно повышается, а затем немного падает; при этом на кривой становится заметной тахикардия (рис. 4, I).

Так как в некоторых наших опытах растворы ацетилхолина вводились в цистерну не подогретыми до температуры спинномозговой жидкости (36.8° C), то влияние его на дыхание и кровяное давление могло быть связанным с температурным фактором. Для выяснения роли последнего нами было поставлено несколько опытов (5), в которых в большую цистерну вводилась неподогретая рингер-локковская жидкость в коли-

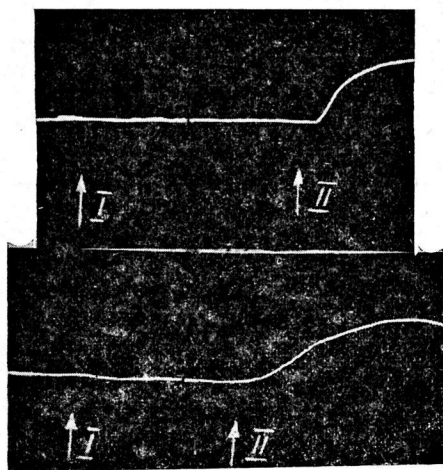


Рис. 2. Верхняя кривая — отрезок спинной мышцы пиявки.

I — контрольная спинномозговая жидкость кошки;
II — спинномозговая жидкость, извлеченная после введения в сонную артерию ацетилхолина.

Нижняя кривая — прямая брюшная мышца лягушки.

I — контрольная спинномозговая жидкость кошки;
II — спинномозговая жидкость, извлеченная после введения в сонную артерию ацетилхолина.

честве 0.2—0.3 мл. Оказалось, что температурный фактор не имеет значения при действии ацетилхолина.

Таким образом, ацетилхолин при введении в большую цистерну и в бедренную вену оказывает в общем однозначное возбуждающее действие на дыхание. Как известно, это действие зависит, главным образом, от рефлексов с химиорецепторов синусокаротидных зон и частично от непосредственного действия яда на дыхательный центр (Неуманс и сотр., 1935; Поляков-Станевич, 1938). Если на основании наших опы-

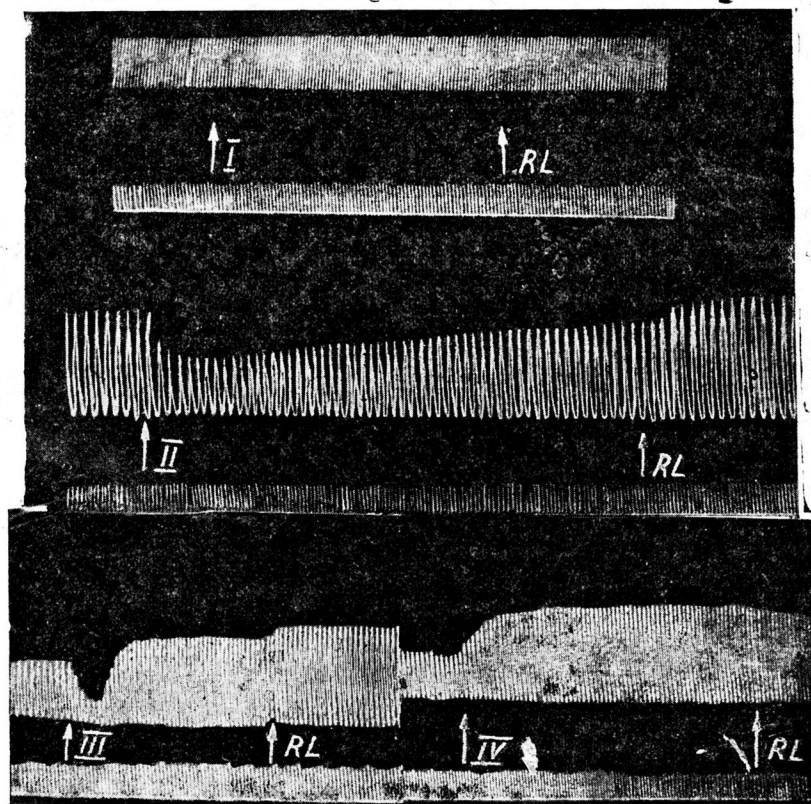


Рис. 3. Деятельность изолированного сердца лягушки (по Straub). Под кимограммами во всех отрезках — отметка времени (секунды).

I — нормальная спинномозговая жидкость кошки; *II* — спинномозговая жидкость кошки, извлеченная через 5 минут после введения ацетилхолина в сонную артерию; *III* — спинномозговая жидкость кошки, извлеченная после введения ацетилхолина в сонную артерию (до атропинизации сердца); *IV* — та же жидкость после атропинизации сердца.

тов признать, что введенный в большую цистерну ацетилхолин переходит в кровь и вызывает стимуляцию дыхания, то после удаления или денервации синусокаротидных зон он не должен вызывать этого эффекта в той степени, в какой это имеет место до нарушения этих зон. Результаты проведенных в этом направлении опытов таковы: 0.1—0.2 γ ацетилхолина, введенные в большую цистерну после разрушения или денервации этих рефлексогенных областей, почти не вызывают стимуляции дыхания (рис. 4, *III*). Аналогичные результаты получены и при внутривенном введении тех же доз ацетилхолина (рис. 4, *IV*).

Приведенные опыты говорят о том, что введенный в спинномозговую жидкость ацетилхолин переходит в кровь, и еще раз

подтверждают выводы Неуманс о том, что в возбуждающем действии его на дыхание главное значение имеют рефлексy с синусокаротидных зон.

В целях дальнейшего подтверждения правильности этого заключения мы поставили ряд опытов (8) на кошках под эфирным наркозом, причем

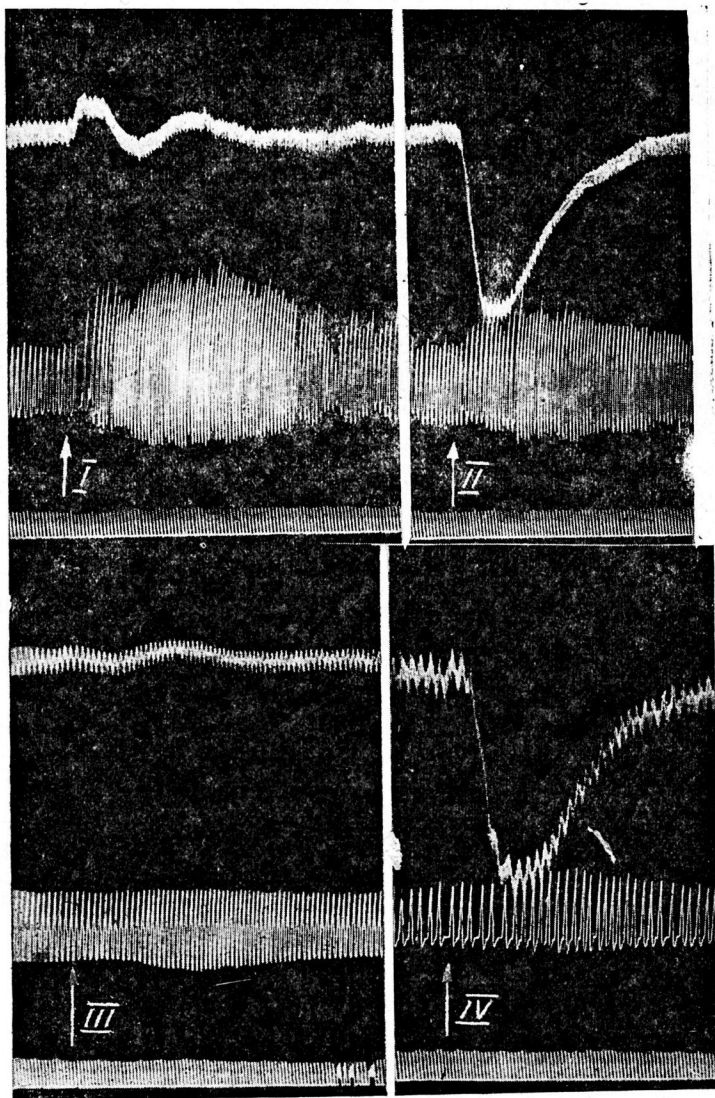


Рис. 4. Кот (вес 3500 г) под эфирным наркозом. Запись кровяного давления (верхние кривые) и дыхания (нижние кривые).

Под кимограммами — отметка времени (секунды).

I — ацетилахлин (0.2 γ) — введение в большую цистерну; *II* — ацетилахлин (0.2 γ) — введение в бедренную вену; *III* — ацетилахлин (0.2 γ) — введение в большую цистерну после денервации синусов; *IV* — ацетилахлин (0.2 γ) — введение в бедренную вену после денервации синусов.

вместо регистрации кровяного давления и дыхания производилась графическая запись движений тонких кишок *in situ* по методу Николаева (1931). Выяснилось, что ацетилахлин после инъекции в большую цистерну вызывает усиление перистальтики и повышение тонуса кишечника, но

для получения этого эффекта требуются значительно большие дозы (100—500 γ).

При введении ацетилхолина в бедренную вену можно получить характерное возбуждающее действие на моторную деятельность кишечника от такой дозы, как 0.5 γ (рис. 5). В первом случае эффект наступает не сразу, но длится дольше, чем во втором случае.

Помимо приведенных доказательств перехода в кровь введенного в большую цистерну ацетилхолина, была поставлена еще одна серия

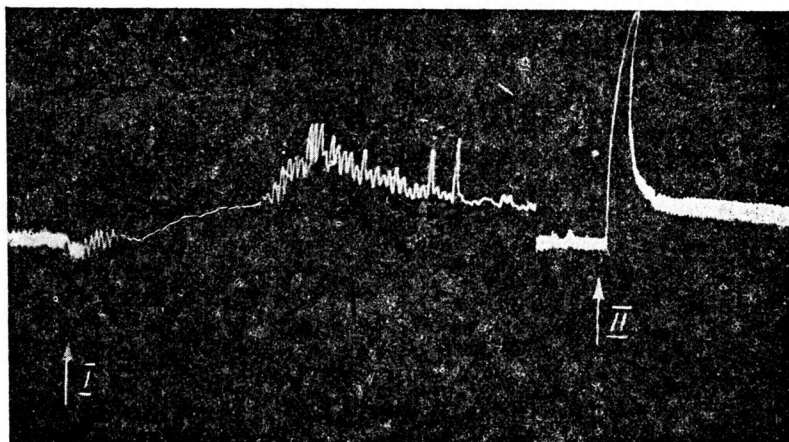


Рис. 5. Кот (вес 3100 г) под эфирным наркозом. Запись движений кишки *in situ*.

I — ацетилхолин (0.2 γ) — введение в большую цистерну; II — ацетилхолин (0.5 γ) — введение в бедренную вену.

опытов (8), которая отличалась тем, что производилась графическая запись работы денервированного сердца *in situ* (с обеих сторон перерезались блуждающие нервы и экстирпировались звездчатые и верхние грудные симпатические узлы). Благодаря денервации исключалась возможность передачи импульсов от центральной нервной системы по нервным путям к сердцу.

Оставался единственный возможный — гуморальный путь перехода ацетилхолина из центральной нервной системы в кровь через гематоэнцефалический барьер. В результате опытов выяснилось, что введенный в цереброспинальную жидкость ацетилхолин (300 γ) до денервации сердца вызывал такое же типичное угнетение его деятельности, как при инъекции в вену, однако в первом случае необходимы были дозы, во много раз превышающие дозы при внутривенном введении (1 γ). Аналогичные результаты мы получили при введении ацетилхолина после денервации сердца (рис. 6). Введение 4 мг атропина в бедренную вену кошки устраняет описанный эффект (рис. 6). Таким образом, из сказанного ясно, что ацетилхолин переходит из спинномозговой жидкости в кровь и что его периферические эффекты при введении в большую цистерну не связаны с влиянием на центры.

ВЫВОДЫ

1. Спинномозговая жидкость, взятая из большой цистерны, после введения ацетилхолина в сонную артерию или в бедренную вену, угнетает деятельность изолированного сердца лягушки, повышает тонус

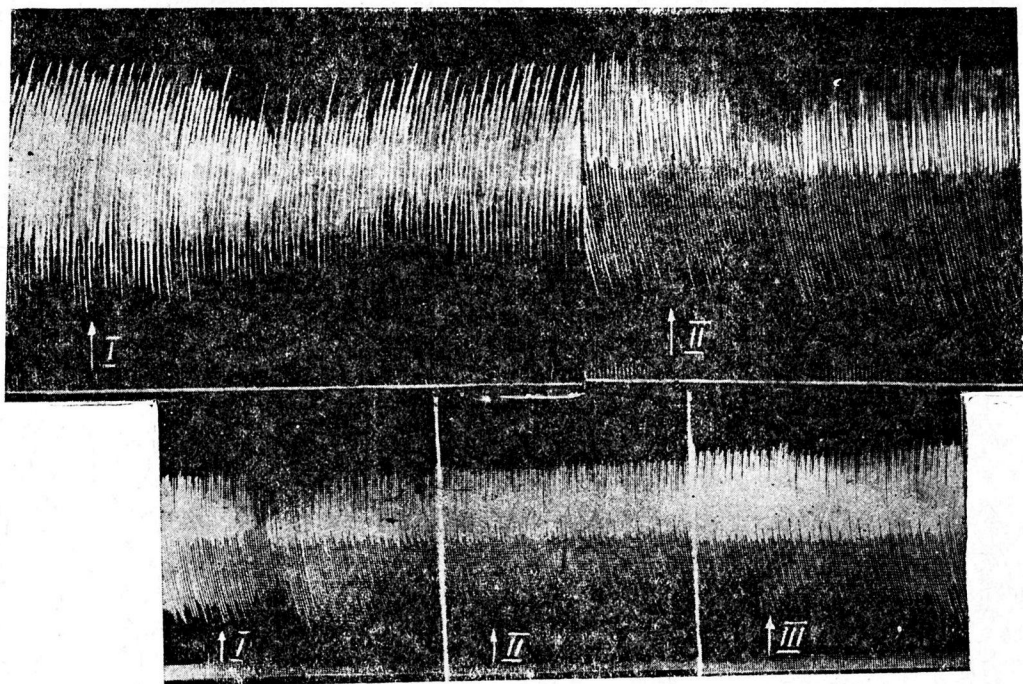


Рис. 6. Кот (вес 3780 г) под эфирным наркозом. Деятельность сердца *in situ*. Под кимограммами — отметка времени (секунды).

Вверху: I — ацетилхолин (300 γ) — введение в большую цистерну; II — ацетилхолин (1 γ) — введение в бедренную вену. Внизу: I — ацетилхолин (300 γ) — введение в большую цистерну после денервации сердца; II — ацетилхолин (300 γ) — введение в большую цистерну после атропинизации; III — ацетилхолин (1 γ) — введение в бедренную вену после атропинизации.

отрезков спинной мышцы пиявки и прямой брюшной мышцы лягушки, что свидетельствует о проходимости гематоэнцефалического барьера для введенного в кровь ацетилхолина.

2. Ацетилхолин, введенный в большую цистерну, так же как и введенный в бедренную вену, возбуждает дыхание, повышает тонус кишечника и тормозит деятельность сердца, но почти не меняет уровня кровяного давления.

ЛИТЕРАТУРА

- Альперн Д. Е. и сотр. VI Всесоюзн. Съезд физиолог. Сб. докладов, 211, 1937.
 Михельсон М. Я., Усп. соврем. биолог., 20, 67, 1945.
 Николаев М. П. Русск. физиолог. журн., 14, 106, 1931.
 Пападато и Цыганов, Невропатолог. и психиатр., 3, 52, 1939.
 Поляков-Станевич Н. Г., Сб. тр. памяти акад. И. П. Павлова (ВМА), 19, 143, 1938.
 Ромель Э. А., Булл. экспер. биолог. и мед., 7, 251, 1939.
 Штерн Л. С., Физиолог. журн. СССР, 24, 413, 1938; Булл. эксп. биолог. и мед., 7, 277, 1939.
 Bülbring E. a. J. H. Burn, J. Physiol., 100, 337, 1942.
 Dikshit B., J. Physiol., 80, 409, 1934.
 Felbderg W., Physiol. Rev., 25, 1945.
 Feldberg W. a Schriever, J. Physiol. 86, 277, 1936.
 Heymans C., Bouckaert, Farber et Hsu., C. R. Soc. Biol., 120, 1354, 1935.
 Loewi Pflüg. Arch., 239, 430, 1938.
 Quastel и сотр., Biochem. J., 30, 1168, 1938a; 32, 243, 1938b.

О НАРКОТИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ КСЕНОНА¹

Н. В. Лазарев, Е. И. Люблина и Р. Я. Мадорская

Токсикологическая лаборатория Ленинградского научно-исследовательского института гигиены труда и профессиональных заболеваний

Поступило 5 I 1947

Еще в 1941 г. одним из нас (Н. В. Лазарев) были опубликованы данные о наркотическом действии так называемых „физиологически индифферентных“ газов — азота, метана и редких газов. При этом было показано, что, вследствие малой растворимости этих газов в воде и, очевидно, в жидкостях организма, достигнуть наркоза с их помощью удастся только в барокамере при давлениях порядка десятков и даже более ста (гелий и также, видимо, водород, — см. Лазарев, 1943) атмосфер.

Теоретически особенно интересным представляется обнаружение наркотических свойств инертных газов, принадлежащих к нулевой группе периодической системы элементов. При полной химической индифферентности этих веществ, их способность действовать наркотически является убедительным аргументом в пользу иногда все еще ставившегося под сомнение (Oswald, 1924; Koshmann, 1936) представления, что механизм наркотического действия не связан с каким-либо чисто химическим взаимодействием между наркотиком и живым субстратом.

Сила наркотического действия редких газов возрастает с увеличением их атомного (молекулярного) веса. Если полного наркоза у взрослой белой мыши не наблюдалось даже при давлении гелия почти в 100 атмосфер (хотя в этих условиях наркотическое действие вполне отчетливо проявлялось целым рядом симптомов), то уже аргон вызывал наркоз у взрослой мыши при парциальном давлении его примерно в 16—18 атмосфер, а у мышонка, весом около 5 г, — даже в 11 атмосфер. У такого же мышонка при действии криптона наркоз наблюдался при парциальном давлении в $3\frac{1}{2}$ атмосферы.

Эти данные привели одного из нас (Н. В. Лазарева) в 1941 г. к звучащему парадоксально выводу: „Уже в силу возрастания коэффициента растворимости ксенон должен действовать сильнее криптона почти вдвое. Если и истинная сила наркотического действия, определяемая наркотической концентрацией в воде, возрастает по тому же количественному закону, как от гелия к криптону, то он должен вызывать наркоз при парциальном давлении меньше 1 атмосферы. Иначе говоря, можно было бы предполагать, что в воздухе в норме содержится в большом разведении настолько практически сильный наркотик, что он может вызвать наркоз и при нормальном атмосферном давлении“ (Лазарев, 1941).

¹ Доложено 23 XI 1946 на заседании Ленинградского общества физиологов, биохимиков и фармакологов, посвященном 100-летию хирургического наркоза.

Нам удалось получить для проверки этого предположения небольшое количество ксенона (точнее говоря — ксеноно-криптоновой смеси, содержащей 88% ксенона и 12% криптона). Однако война надолго отвлекла нас от этой работы и задуманные опыты удалось провести только несколько лет спустя.

Три опыта было поставлено в описанной ранее (Лазарев, 1941) малой барокамере (в которой компрессия создавалась движением поршня) на маленьких мышатах, весом около 5 г. Как и в других, ранее описанных опытах с инертными газами, до начала собственно опыта барокамера „промывалась“ кислородом. Эта операция преследовала две цели: 1) создание некоторого необходимого для дыхания животного „запаса“ кислорода на время опыта и 2) возможность при производстве анализа проб газовой среды из камеры считать, что весь оставшийся после поглощения кислорода и углекислоты объем в газовой бюретке занят взятым в опыт инертным газом (так как азот почти нацело удален из камеры и даже элиминирован из тела животного за время „промывания“ камеры кислородом).

Для примера приведем данные об одном из таких опытов, которые дали, вообще говоря, сходные результаты. Когда было окончено „промывание“ барокамеры кислородом, мышончок при переворачивании барокамеры очень быстро и энергично восстанавливал нормальную позу. На добавление в камеру ксенона ушло всего 2 минуты. Еще минуту спустя, мышончок уже вовсе не реагировал на переворачивание камеры, находясь, видимо, в состоянии полного наркоза. Через 12 минут, после того как начато было введение ксенона, из камеры была взята проба, причем анализ показал наличие в газовой смеси 48,5% ксенона¹ (при общем абсолютном давлении в 1 атмосферу). Еще через 2 минуты животное было извлечено из камеры. При этом оказалось, что (как и следовало ожидать, учитывая малый коэффициент растворимости ксенона в воде, а следовательно, большую скорость сатурации им и десатурации хорошо кровоснабжаемых органов, в том числе и центральной нервной системы) ксеноновый наркоз не только очень быстро наступает, но и очень быстро проходит: уже через 1 минуту после выноса мышонка из атмосферы, содержащей наркотик, он перевернулся со спины на живот, а через 3 минуты уже ползал, хотя и пошатываясь при этом.

Нам представлялось интересным посмотреть, как действует ксенон на взрослую белую мышь. Малое количество имевшегося в нашем распоряжении газа делало такие опыты весьма затруднительными. Барокамера, которой мы пользовались в опытах с мышатами, для взрослой мыши была уже мала. После ряда попыток мы остановились для задуманного опыта на нижеследующей методике.

В качестве камеры нам служил стеклянный стаканчик с 4 отводами, обычно применяющийся в опытах с изолированными отрезками гладкомышечных органов (по методике Н. П. Кравкова). Дно стаканчика и одна из отводящих трубок были залиты парафином в целях уменьшения его емкости. Сверху стаканчик герметически закрывался глубоко входящей в него резиновой пробкой. К одному из свободных отводов присоединялся трехходовый кран, а ко второму — дискообразный резиновый баллон, легко спадавший при наличии даже очень малого отрицательного давления. Этот резиновый баллон, емкостью в 70 мл, играл роль компенсатора, поддерживавшего в камере атмосферное давление. К последней отводящей трубке, через посредство стеклянной трубки, заполненной кусочками едкого калия, присоединялся резиновый баллончик (груша), емкостью в 20 мл. Отвод, к которому присоединялся компенсатор, также заполнялся твердой калийной щелочью.

¹ Точнее говоря — ксеноно-криптоновой смеси указанного выше состава. Эту оговорку следует иметь в виду и далее во всех случаях, где приводятся данные о содержании ксенона.

После помещения мыши в камеру, попеременным сдавливанием и ослаблением баллончика создавалось движение газовой смеси и освобождение ее от углекислоты.

„Промывание“ всей системы кислородом осуществлялось путем выжигания компенсатора и баллончика (при положении трехходового крана „на воздух“) и последующего засасывания кислорода (при повороте крана „на кислород“). Такое промывание производилось не менее 10 раз. После промывания, в систему было засосано все имевшееся к этому времени в нашем распоряжении количество ксенона (49 мл).

В поставленном таким образом опыте с мышью весом 15 г, в пробе, взятой из камеры через 1 минуту после введения в нее ксенона, оказалось 67.4% этого газа (углекислоты 0%). Уже через 5 минут было ясно, что при перевертывании камеры мышь все медленнее восстанавливает нормальное положение тела, причем пользуется для этого только передними лапками. Задние к этому времени уже совсем парализованы. Животное все сильнее непрерывно вздрагивает всем телом. Через 9 минут после введения ксенона опять взята проба газовой смеси: в ней найдено 75% ксенона, углекислоты не было вовсе. Еще минуту спустя, при перевертывании камеры животное неполностью восстановило нормальное положение, причем на это ушло 20 секунд.

Из этих данных видно, что ксенон оказывает и на взрослую мышь отчетливое наркотическое действие, хотя полного наркоза не было даже при парциальном давлении этого газа в $\frac{3}{4}$ атмосферы. Ориентировочно можно думать, что для полного наркоза такой мыши нужен ксенон с парциальным давлением не более 1 атмосферы.

Нам не удалось наблюдать, как идет восстановление функций у взрослой мыши после извлечения ее из атмосферы наркотика. Чтобы собрать ксенон и, после очистки от кислорода и CO_2 , снова использовать его в других опытах, мы вытеснили его из камеры водой, утопив при этом находившуюся в ней мышь.

Вкратце можно упомянуть, что нами было испытано действие ксенона также и на насекомых (тараканы-пруссак). Вследствие того, что в нашем распоряжении было очень мало ксенона, мы смогли достигнуть парциального давления этого газа только в 3.1 атмосферы (при тотальном давлении в 4.4 атмосферы). При этих условиях тараканы еще двигались, но легко теряли равновесие и сваливались на дно камеры, где и лежали большую часть времени. При меньших парциальных давлениях ксенона (порядка 2—2.5 атмосфер) наблюдалось возбуждение насекомых, которые двигались в камере гораздо энергичнее, чем до опыта. При еще меньшем давлении этого газа (порядка 0.7—1—1.5 атмосферы) наблюдается, напротив, своеобразное оцепенение тараканов, которые стояли совершенно неподвижно в раз принятой позе („как памятник“, записано в нашем протоколе).

Таким образом, сделанное нами еще несколько лет назад предсказание, что ксенон является нормально содержащимся в воздухе сильным наркотиком, который может проявить свое наркотическое действие даже при нормальном барометрическом давлении, вполне оправдалось. Ксенон действует наркотически в несколько раз сильнее, чем криптон.

Ранее опубликованные нами опыты (Лазарев, 1941) вызывали иногда известные сомнения: высказывались предположения, что наблюдаемый паралич животных, внешне сходный с наркотическим, в действительности может быть следствием чисто механического влияния высокого давления. Правда, против такого возражения можно было уже и раньше выдвинуть достаточно сильные контр-аргументы: 1) паралич животных наблюдается при заполнении барокамеры различными газовыми смесями при совсем разном общем давлении; 2) можно вычислить (зная коэффи-

циенты растворимости различных „физиологически инертных“ газов в воде, а поэтому, приближенно, и в крови и в тканевой жидкости), каково должно быть содержание того или иного газа в организме животных при том парциальном давлении его в камере, при котором наблюдается паралич животного; оказывается, что это содержание как-раз таково, при каком следовало ожидать наркоза от данного вещества, исходя из имеющихся данных о его физико-химических свойствах (в частности, о коэффициенте Overton—Meyer распределения между оливковым маслом и водой). Такое, несколько раз повторяющееся совпадение не может быть случайностью.

Наши опыты с ксеноном, показавшие, что инертный газ может обнаруживать отчетливые наркотические свойства даже при нормальном барометрическом давлении, окончательно достоверно свидетельствуют, что инертные газы действуют наркотически вне зависимости от изменений атмосферного давления и что наркотическое действие возможно даже и в том случае, когда вещество заведомо неспособно вступать в организм в какие бы то ни было химические реакции.¹

ЛИТЕРАТУРА

- Лазарев Н. В. Биологическое действие газов под давлением. Изд. Военно-морск. Мед. Акад., Л., 1941; Фармаколог. и токсиколог., 6, 29, 1943.
 Kochmann M., Heffter's Hdb. d. exper. Pharmacol., 2, Berlin, 1936.
 Lawrence J. H., W. F. Loomis, C. A. Tobias, F. H. Tulpin, J. Physiol., 105, 197, 1946.
 Oswald A. Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung. Berlin, 1924.

¹ Когда о настоящих опытах нами уже был сделан доклад, 6 XII 1946 появилось сообщение группы американских исследователей (Lawrence и соавторы) о наркотическом действии ксенона на белых мышей, которое вполне согласуется с полученными нами данными.

О ВЛИЯНИИ МЕДИАТОРОВ НА ФАГОЦИТАРНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ

СООБЩЕНИЕ I

Г. Г. Голодец и Н. В. Пучков

Кафедра физиологии животных Московского института рыбной промышленности
и хозяйства им. А. И. Микояна

Поступило 20 III 1946

В настоящее время имеются убедительные данные о влиянии нервной системы на защитные функции организма. Так, например, Метальников (Metalnikov, 1934, 1937) и его ученики показали возможность получения условнорефлекторных изменений общего количества лейкоцитов в крови, лейкоцитарной формулы крови, клеточной реакции в брюшной полости и титра некоторых антител. Имеются также данные, показывающие, что введение в организм ядов, действующих на вегетативную нервную систему, может изменять количество антител в крови, в частности опсоническую силу сыворотки, влияя таким образом на фагоцитарную деятельность лейкоцитов. В работе Belák и Goreczky (1936) было показано, что эфедрин и атропин значительно повышают опсонический индекс, в то время как пилокарпин его понижает.

Для объяснения подобного влияния нервной системы на деятельность клеточных элементов, не связанных непосредственно с окончаниями нервов, приводились разные предположения. Метальников предполагал, что нервная система может действовать на расстоянии посредством нескольких факторов: индукции, излучения или гормонов. Goreczky и Ludany (1936) придерживались того мнения, что быстрое повышение опсонического действия сыворотки при раздражении симпатических нервов сводится не к новому образованию опсонинов, а к опорожнению кровяных депо; об этом свидетельствует тот факт, что опсоническое действие крови, полученной из селезенки, было значительно более сильным (до 1900%), чем сыворотки из периферической крови.

Нам, однако, казалось, что влияние нервной системы на свободные клетки крови можно было бы объяснить иначе. Учитывая, что возбуждение окончаний вегетативных нервов сопровождается выделением в кровь симпатина или ацетилхолина, мы предположили, что эти медиаторы попадают в кровь не случайно, но выполняют здесь вполне определенную роль, влияя тем или иным образом на функцию кровяных телец. Поэтому мы решили исследовать влияние продуктов, выделяемых при возбуждении нервных центров, на фагоцитарную способность лейкоцитов.

По наблюдениям Савченко (1910) акт фагоцитоза состоит из двух фаз: 1) явления аттракции и коаггуляции фагоцитируемой частицы и 2) амебoidalного движения фагоцитов, ведущего к втягиванию внутрь коаггулированного объекта. Первая фаза фагоцитоза, как мог убедиться Савченко, наблюдается и в том случае, когда лейкоцит неподвижен и охлажден до 0° или даже находится в состоянии отмирания, так что этот процесс представляет, повидимому, лишь проявление простых

физико-химических сил, связанных с поверхностным натяжением. Вторая фаза фагоцитоза имеет более сложную природу. По Levaditi и Muter-milch (1910), вторая фаза связана с жизненными свойствами протоплазмы фагоцита, являясь выражением чисто биологических особенностей клетки.

Последующие многочисленные попытки свести акт фагоцитоза целиком во всех фазах к действию сил поверхностного натяжения (Ledingham, 1908; Rosenthal, 1914; Rhumbler, 1914; Friedmann и Schönfeld, 1917, и др.) встретили затруднения в объяснении ряда фактов. Особенно многочисленные примеры несоответствия с концепцией исключительного значения сил поверхностного натяжения в акте фагоцитоза приведены в известных работах Fenn (1921). Позднее Fleischmann (1927), подвергшим критике взгляды Rhumbler, Friedmann и Schönfeld, было показано, что источником энергии для процесса фагоцитоза (как можно предположить для второй фазы) являются гликолитические процессы, разыгрывающиеся в лейкоцитах. Последнее в значительной мере приближает представление об амебодной подвижности протоплазмы лейкоцитов к чисто физиологическим закономерностям, встречающимся в других сократительных элементах организма, в частности например, в мышцах.

Исходя из этих предположений, нами и были проведены изложенные ниже опыты.

МЕТОДИКА

Получение продуктов раздражения симпатической нервной системы и продуктов раздражения блуждающего нерва. Опыты производились на лягушках (*R. temporaria* и *R. ridibunda*). Для того, чтобы изучить действие продуктов возбуждения вегетативных нервов на фагоцитоз нами производилась перфузия различных отделов тела лягушки. Жидкость, прошедшая через кровеносные сосуды лягушки, добавлялась к взвеси лейкоцитов, подготовленной для фагоцитоза.

В опытах по изучению влияния продуктов возбуждения симпатической нервной системы на фагоцитарную способность лейкоцитов перфузат получался на препарате лапки лягушки, приготовленном по Fühner. Рингеровский раствор проходил через аорту в левую подвздошную артерию, затем направлялся в лапку той же стороны. В брюшную вену вставлялась канюля для оттока перфузата, прошедшего через лапку. Давление, под которым перфузат поступал в аорту, равнялось 8—10 см водяного столба. До начала опыта кровеносные сосуды тщательно промывались от остатков крови. Связь левой лапки с брюшной симпатической цепочкой через г. г. communicantes оставалась нетронутой. Брюшная симпатическая цепочка тщательно отпрепаровывалась и укладывалась на платиновые электроды в области 7—8 ганглиев. Раздражение производилось индукционным током, при расстоянии катушек индуктория Дюбуа-Реймона 120—180 мм; продолжительность первого раздражения равнялась 1 минуте, а второго—3 минутам. Перфузат собирался в количестве 3—5 мл в продолжение 2—3 минут. При этом учитывалось количество вытекающих в 1 минуту капель. Исследуемый раствор собирался в порциях: № 1 до раздражения симпатической цепочки, № 2—во время первого раздражения симпатической цепочки, № 3—после 20-минутного отдыха от первого раздражения (рингеровский раствор во время отдыха непрерывно пропускался), № 4—во время второго раздражения симпатической цепочки.

Способ получения лейкоцитов. Вначале мы получали фагоцитоз путем введения лягушке в лимфатический спинной мешок 2 мл стерильного либиховского бульона. Через 2 ч. 30 мин. извлеченная

шприцем лимфа содержала обычно некоторое количество лейкоцитов. Лейкоциты троекратно промывались в центрифуге рингеровским раствором. Отмытые лейкоциты разводились снова в 0.5 мл рингеровского раствора и уже в таком виде брались для опыта. Впоследствии мы стали получать лейкоциты по другому способу, непосредственно из крови другой лягушки. Для этого у лягушки вскрывалась грудная клетка и после надреза из аорты смесителем для белых кровяных телец набиралась кровь до метки „1“, после чего разводилась 0.65%-м раствором NaCl до метки „11“. Несколькими вращательными движениями смесителя производилось перемешивание. После такого разведения кровь разносилась по парафинированным пробиркам для опыта.

Подготовка фагоцитируемого материала. Материалом для фагоцитоза нам служили в разных опытах: кармин, *B. coli commune*, убитые туберкулезные бациллы, бациллы Friedmann (туберкулез черепахи). Кармин измельчался в агатовой ступке и разводился физиологическим раствором для получения тонкой эмульсии. *B. coli* брались из свежих 18- или 20-часовых культур. Размешивание производилось до тех пор, пока в пробирке с физиологическим раствором микробы не образовывали слабо опалесцирующую взвесь (около 50 000 в 0.001 мл).

Туберкулезные бациллы, прежде чем идти для опыта, убивались путем 30-минутного нагревания в автоклаве. Для этого всегда употреблялась 14-дневная культура на глицериновом растворе. Затем убитые микробы переносились в раствор NaCl и тщательно перемешивались в склянке со стеклянными бусами. После этого микробы центрифугировались и разводились, пока их взвесь не давала слабой опалесценции, 1.5%-м раствором хлористого натрия.

Бациллы Friedmann брались в живом виде. Для опыта взвесь разводилась физиологическим раствором до содержания в 0.001 мл 100 000 бацилл.

Процесс проведения самого опыта. В 4 парафинированные уленгуттовские пробирки прибавлялось: 0.1 мл испытуемой перфузионной жидкости, 0.1 мл фагоцитируемого вещества (кармин или микробы) и 0.1 мл лейкоцитов.¹

Пробирки ставились в термостат на разное время, в зависимости от фагоцитируемого материала, при температуре 17—20° Ц и через каждые 5—10 минут осторожными вращательными движениями содержимое перемешивалось. По истечении этого срока в пробирки прибавлялось, с целью прекращения фагоцитоза, по 0.1 мл 40%-го формалина, содержимое переносилось на предметное стекло и делался мазок. После фиксации мазки окрашивались 1%-м водным раствором метиленовой сини или, в случае туберкулезных бацилл, фуксином по способу Ziehl и затем метиленовой синью.

Опыты с культурой Friedmann производились несколько иначе. Лейкоциты брались из крови аорты. В каждую из четырех пробирок прибавлялись смесителем для кровяных телец в равных объемах: 1) испытуемый перфузат, 2) взвесь бацилл Friedmann и 3) разбавленная в 10 раз кровь. Таким образом как кровь, так и взвесь микробов и испытуемый раствор оказывались при смешивании разбавленными в 3 раза. По окончании времени фагоцитоза содержимое пробирок подвергалось центрифугированию и из верхнего слоя осевшей крови делался мазок. Окраска в этом случае производилась анилиновым фуксином.

Техника подсчета мазков. В мазке подсчитывалось количество микробов, захваченных 100 лейкоцитами. При подсчете учитывались только макро- и микрофаги (моноциты и полинуклеары). Принимались в счет лишь те микробы, которые находились в протоплазме лейкоцитов.

¹ Перед смешиванием все растворы выдерживались 1/2 часа в термостате при 20° Ц.

При сравнении 4 мазков из одного опыта, полученных от разных порций перфузионной жидкости, содержание лейкоцитов в первом мазке, полученном до раздражения, принималось за 100, а содержание лейкоцитов в остальных 3 мазках выражалось в процентах по отношению к первому.

При исследовании фагоцитоза кармина в мазке отмечался процент фагоцитировавших лейкоцитов к общему количеству встречавшихся клеток. В каждом мазке сосчитывалось 250 клеток.

Определение возможной ошибки наблюдения. Для того, чтобы установить ошибку, которая возникает при подсчетах вследствие неравномерного распределения лейкоцитов в мазках, нами были проведены две серии контрольных опытов: одна с кармином, другая с бактериями *Friedmann*. Опыты с культурой *Friedmann* (9 опытов, в каждом из которых делались 3—4 параллельных наблюдения за ходом фагоцитоза в отдельных пробирках) производились в тех же самых условиях, как и обычно, с той лишь разницей, что во всех четырех параллельных наблюдениях вместо перфузионной жидкости употреблялся рингеровский раствор.

Из подсчитанных 3—5 мазков одного опыта выводилось арифметическое среднее M , которое мы принимали за 100%. Все отклонения от средней арифметической располагались в статистические ряды и обычным образом по формуле $\sigma = \sqrt{\frac{\sum x^2}{n-1}}$ вычислялось среднее квадратическое отклонение. В нашем случае оно равнялось $\pm 12.25\%$.

Мы считали достоверными в отдельном опыте такие отклонения, которые превышали сигму в 2 раза, приняв степень точности, применявшуюся другими исследователями фагоцитоза; случайное отклонение могло превышать это число лишь в 5% случаев. В нашем случае сигма, умноженная на 2, равнялась (с округлением) $\pm 25\%$, поэтому в каждом отдельном опыте отклонение фагоцитоза мы могли считать достоверным тогда, когда оно превышало эту величину.

Опыты с кармином (6 опытов, 19 наблюдений) были проведены так же, как и опыты с обычным фагоцитозом кармина. В данном случае сигма равнялась $\pm 5.5\%$, а максимальная возможная ошибка $\pm 9\%$.

Достоверность разницы K в силе фагоцитоза до и после различных воздействий мы оценивали по формуле:

$$\sqrt{\frac{M_1 - M_2}{m_1^2 + m_2^2 - 2m_1 m_2 r}} = K,$$

где M_1 и M_2 — средние величины в процентах до и после того или иного воздействия; m_1 и m_2 — средние ошибки средних значений M_1 и M_2 ; r — коэффициент корреляции. Достоверной считалась такая разница, которая при вычислении по этой формуле давала цифру не менее 3 (Поморский, 1935).

При составлении таблиц получаемые средние величины под столбцами округлялись до целой единицы, вычисления же возможной ошибки и достоверности различия делались с точностью до 0.1 единицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Влияние продуктов возбуждения симпатической системы на фагоцитарную способность лейкоцитов. Первые опыты, в которых нами было обнаружено действие продуктов нервного раздражения симпатической системы на фагоцитоз, проводились с различным материалом для фагоцитоза. Целью этих опытов являлось не только обнаружение эффекта повышения или понижения силы фагоцитоза, но также и исследование того, является ли этот эффект общим для

разнообразного фагоцитируемого материала. Поэтому опыты проводились как с неживым материалом (кармин, убитые бактерии туберкулеза), так и с живыми микробами.

В опытах с кармином температура, при которой протекал фагоцитоз, была для всей серии $+20^{\circ}$, а время 1 час 30 мин. Для опытов с *B. coli* соответственно температура равнялась $+20^{\circ}$, время фагоцитоза в первых опытах 1 час 30 мин., в остальных — 30 мин. В опытах с туберкулезными бактериями температура была $+20^{\circ}$, время фагоцитоза 30 мин. В серии с культурой *Friedmann* температура, при которой проходил фагоцитоз, равнялась $+17^{\circ}$, а время фагоцитоза 13 мин. Полученные результаты приведены в табл. 1—4.

Почти во всех опытах с живыми и убитыми микробами перфузионная жидкость, собранная во время раздражения симпатического нерва, повышала фагоцитарную способность лейкоцитов, притом в некоторых опытах более чем в 2—3 раза (табл. 2, опыты №№ 57, 60, 61, 62 и 63; табл. 3, опыты №№ 42 и 54; табл. 4, опыты №№ 69 и 90).

Процент фагоцитировавших лейкоцитов в опытах с кармином также почти во всех случаях увеличивался (табл. 1). Цифры, приведенные в табл. 1, выражают не количество захватываемых зернышек кармина, а изменение количества фагоцитировавших за определенный отрезок времени лейкоцитов, что, впрочем, так же в одинаковой степени может служить мерилем интенсивности фагоцитоза. Как можно видеть из таблиц, во многих опытах с кармином и с микробами усиление фагоцитоза при действии перфузионной жидкости, собранной во время раздражения симпатических нервов, превышает найденную нами возможную ошибку наблюдения, и, следовательно, полученное нами усиление фагоцитоза является несомненным фактом. Однако значительно яснее это рисуют средние цифры, если учесть, что возможная ошибка наблюдения уменьшается при этом пропорционально квадратному корню из числа опытов соответствующей серии.

Реальность разницы фагоцитоза подтверждается также вычислением по формуле достоверности разницы. Как видно из табл. 1, 2 и 3, числа, полученные по этой формуле, указывают на достоверность усиления фагоцитоза от перфузатов, собранных во время первого и второго раздражений. Исключением является лишь эффект от перфузата после первого раздражения в табл. 2 и от перфузатов, собранных во время первого и второго раздражений в табл. 4, так как K в этих случаях меньше 3. Это, очевидно, объясняется небольшим числом опытов в этих сериях.

После отдыха, который мы давали вслед за первым раздражением, выделение стимулирующих фагоцитоз веществ явно понижалось. Это можно было установить как при рассмотрении результатов почти всех отдельных опытов, так и при рассмотрении вычисленных средних. В этом случае разница средних в опытах с перфузатами, полученными до раздражения и после отдыха, весьма незначительна и во всех сериях является недостоверной.

Процесс выделения повышающих фагоцитоз веществ довольно инертен. Несмотря на 1-минутное раздражение, во многих опытах (табл. 2, опыты №№ 57, 62, 63 и 66; табл. 3, опыты №№ 42, 46, 48 и 54) даже после 12-минутного отдыха, перфузионная жидкость еще оказывала повышающее фагоцитоз действие.

Наконец, в опытах №№ 59 (табл. 2) и 72 (табл. 4) после первого раздражения не было получено обычного эффекта и даже наблюдалось некоторое снижение фагоцитоза. Как было выяснено, в этих случаях электроды не были вплотную наложены на раздражаемый нерв, и поэтому раздражения не произошло. Снижение силы фагоцитоза, которое при этом наблюдалось, вероятно объяснялось тем, что после препаровки

Таблица 1

Влияние перфузата, полученного при раздражении симпатического нерва, на фагоцитоз кармина

№№ опытов	Даты опытов	Процент фагоцитированных лейкоцитов до раздражения	Изменение процента фагоцитированных лейкоцитов		
			во время первого раздражения	после отдыха	во время второго раздражения
	1933				
19	21 IV	24	+6	-4	+14
20	22 IV	64	+12	-2	+9
21	23 IV	51	+8	+3	+7
22	23 IV	32	+8	+4	+2
23	21 V	59	+4	-3	+5
24	25 V	51	0	+1	+15
25	25 V	45	+13	+19	+11
26	9 VI	60	+12	+15	+14
27	20 X	52	+26	+26	+36
30	23 X	49	+44	+36	+45
31	28 X	72	0	-9	+4
32	23 X	57	+6	+4	+8
33	30 X	73	+7	+10	+19
34	28 XI	64	+10	+6	+23
35	29 XI	75	+15	-13	+7
36	1 XII	73	+12	+6	+14
Среднее			+11	+6	+15
К.			4.0	1.9	5.0

Примечание. В таблице 1, так же, как и в остальных, знаком плюс обозначено повышение силы фагоцитоза, знаком минус — понижение ее.

Таблица 2

Влияние перфузата, полученного при раздражении симпатического нерва, на фагоцитоз туберкулезных бацилл

№№ опытов	Даты опытов	Количество бацилл, поглощенных 100 лейкоцитами до раздражения	Изменение силы фагоцитоза в % по отношению к фагоцитозу до раздражения		
			во время первого раздражения	после отдыха	во время второго раздражения
	1938				
57	13 IV	52	+85	+75	+169
58	15 IV	79	+61	-29	+30
59	22 IV	30	-27	+10	+33
60	22 IV	18	—	—	+133
61	23 IV	43	+65	-28	+102
62	25 IV	46	+385	+143	+293
63	25 V	63	+113	+78	+75
64	27 VI	62	+58	+10	+68
65	27 VI	35	+77	-46	+34
66	1 VII	30	+43	+27	+43
Среднее			+96	+27	+98
К.			2.5	1.3	3.8

Таблица 3

Влияние перфузата, полученного при раздражении симпатического нерва, на фагоцитоз *B. coli commune*

№№ опытов	Даты опытов	Количество бактерий, поглощенных 100 лейкоцитами до раздражения	Изменение силы фагоцитоза в % по отношению к фагоцитозу до раздражения		
			во время первого раздражения	после отдыха	во время второго раздражения
	1939				
42	13 II	178	+239	+120	+281
43	16 II	306	+29	-14	+74
44	19 II	216	+14	+14	+27
45	26 II	329	+44	0	+47
46	3 III	216	+78	+23	+13
47	8 III	358	+41	-3	+32
48	9 III	411	+38	+38	+38
49	16 III	139	+45	+10	+14
50	22 III	240	+80	—	—
51	31 III	213	+51	+2	+45
53	3 III	146	+83	-8	+88
54	3 IV	91	+92	+35	+100
55	4 IV	140	+59	-15	+20
56	4 IV	113	+90	+8	+27
Среднее			+70	+16	+62
К.			4.7	1.6	3.0

Таблица 4

Влияние перфузата, полученного при раздражении симпатического нерва, на фагоцитоз палочек *Friedmann*

№№ опытов	Даты опытов	Количество микробов, поглощенных 100 лейкоцитами до раздражения	Изменение силы фагоцитоза в % по отношению к фагоцитозу до раздражения		
			во время первого раздражения	после отдыха	во время второго раздражения
	1939				
68	10 I	656	+66	-5	+99
69	15 I	222	+176	+20	+136
70	16 I	270	+67	-7	+6
71	17 I	442	+29	-11	+36
72	26 I	57	-49	-14	+494
90	27 I	13	-38	0	+177
Среднее			+54	-3	+158
К.			1.8	0.6	2.1

Примечание. Количество микробов в смеси, прибавленной для фагоцитоза, в первых четырех опытах было равно 100 тыс. в 0.001 мл, в двух последних — 50 тыс. в 0.001 мл.

нерв некоторое время сохранял следы возбуждения, которые исчезали лишь постепенно.

Одновременно с собиранием перфузата мы подсчитывали скорость его протекания по количеству вытекающих капель в 1 минуту. В первых

опытах с раздражением симпатического ствола сила раздражения была достаточной, чтобы вызвать отчетливое сужение сосудов. Однако это было неудобно по двум причинам: во-первых, количество перфузата во время раздражения сильно уменьшалось и трудно было собрать достаточное количество его, во-вторых, могло быть сделано возражение, что увеличивающий силу фагоцитоза фактор связан не с выделением веществ самими нервами, а с выжиманием остатков крови из сосудов. Впоследствии, когда оказалось, что реакция на фагоцитоз значительно чувствительнее, чем сосудистая реакция, мы старались подобрать такое раздражение, которое оказывало бы лишь еле заметное действие на сосуды. Все же этого оказалось достаточным, чтобы влияние на фагоцитоз было ясно выраженным. В некоторых отдельных случаях раздражение было настолько слабым, что отмечалось даже небольшое увеличение числа капель, т. е. расширение сосудов. Обычное влияние на фагоцитоз, однако, наблюдалось и здесь (табл. 3, опыты №№ 44, 48, 55). Количество протекающей через лапку лягушки жидкости обычно в конце опыта несколько уменьшалось, вследствие наступающего отека лапки.

Все четыре порции перфузата неоднократно испытывались нами на изолированном сердце лягушки по методу Straub. Однако никакого влияния на деятельность сердца обнаружено не было.

Таким образом, экспериментальные данные, полученные нами в большом числе опытов, убедили нас в том, что раздражение симпатического ствола, находящегося в связи с задней лапкой лягушки, вызывает образование в лапке вещества, повышающего фагоцитарную способность лейкоцитов. Чувствительность фагоцитов к этому фактору велика и значительно превышает чувствительность кровеносных сосудов и изолированного сердца. Так как известно, что при раздражении симпатических волокон окончания последних выделяют так называемый „симпатин“, то нами было предположено, что именно симпатин оказывает действие на свободные клетки крови.

ВЫВОДЫ

1. Во время возбуждения симпатических нервов в перфузат лапки лягушки переходят вещества, стимулирующие фагоцитарную деятельность лейкоцитов.
2. Предполагается, что это действие обусловлено выделяющимся симпатином.
3. Чувствительность лейкоцитов к стимулирующему действию перфузата выше, чем чувствительность кровеносных сосудов и изолированного сердца лягушки.

ЛИТЕРАТУРА

- Поморский Ю. А. Методы биометрических исследований. 1935.
 Савченко И. Г., Арх. биол. наук, 15, 143, 1910; 16, 161, 1910.
 Belák S. und L. Goreczky, Zschr. f. Immunitätsforsch. und exper. Therapie, 87, 365, 1936.
 Goreczky L. und G. Ludany, Berichte über d. ges. Physiol., 94, 661, 1936.
 Ledingham J. C. G., Zentralbl. f. Bakteriologie, 42, Ref. 632, 1903.
 Levaditi C. et St. Muter milch, C. R. Soc. Biol., 68, № 22, 1910.
 Metelnikov S. Rôle du système nerveux et de facteurs biologiques et psychiques dans l'immunité. Paris, 1934. The Role of the nervous system and conditioned reflexes in immunity. Verh. 12, Intern. Kongr. Zool., 2, 777, 1937.
 Rhumbler Z., Erg. d. Physiol., 14, 484, 1914.
 Rosenthal W., Zentralbl. f. Bakteriologie, 42, Ref. Beiheft, 177, 1909.
 Fenn W. J., Gen. Physiol., 3, 439, 575, 1921; 4, 331, 373, 1922; 5, 143, 169, 1923.
 Fleischmann W., Biochem. Zschr., 184, 385, 1927.
 Friedmann U. und A. Schönfeld, Biochem. Zschr., 80, 312, 1917.

О ВЛИЯНИИ МЕДИАТОРОВ НА ФАГОЦИТАРНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ

СООБЩЕНИЕ II

Г. Г. Голодец и Н. В. Пучков

Кафедра физиологии животных Московского института рыбной промышленности
и хозяйства им. А. И. Микояна

Получено 20 III 1946

В предыдущем сообщении нами (Голодец и Пучков, 1948) было показано, что перфузат, полученный во время раздражения симпатических нервов, оказывает стимулирующее действие на фагоцитарную деятельность лейкоцитов. Мы предположили, что это действие обусловлено выделяющимся при раздражении симпатических нервов симпатином.

В дальнейшем мы решили испытать действие на фагоцитоз вещества, выделяемого при раздражении блуждающего нерва — ацетилхолина и адреналина, а также выяснить действие на фагоцитоз вегетативных ядов, введенных в организм целого животного.

Методика опытов была такой же, как и в предыдущем сообщении, с тем лишь различием, что при исследовании влияния адреналина и пилокарпина на фагоцитоз в целом организме в качестве фагоцитируемого материала была взята взвесь дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*), разведенная физиологическим раствором до содержания 100 000 клеток в 0.001 мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Влияние продуктов раздражения парасимпатической системы на фагоцитарную способность лейкоцитов

Для получения медиатора, выделяемого парасимпатической нервной системой, рингеровский раствор пропускался через сердце лягушки. Канюля вставлялась в вену, впадающую в венозный синус сердца, выше места впадения печеночных вен. Перфузат собирался через канюлю, вставленную в одну ветвь аорты. Все остальные сообщающиеся с сердцем кровеносные сосуды перевязывались. После вскрытия черепа и спинномозгового канала производились разрезы по верхней и нижней границам продолговатого мозга. Электроды от индукционной катушки прикасались прямо к продолговатому мозгу, у места выхода блуждающих нервов. Спинной и головной мозг, выше и ниже разреза, полностью удалялись. Благодаря возбуждению электрическим током того отрезка продолговатого мозга, от которого отходят блуждающие нервы, мы получали чистый парасимпатический эффект на сердце.

По указанной методике нами было поставлено 7 опытов. В качестве материала для фагоцитоза употреблялись бактерии Friedmann. Время

фагоцитоза было 10 минут, температура, при которой происходил фагоцитоз, — 20°C . Сила раздражения продолговатого мозга колебалась от 5 до 6 см расстояния катушек (р. к.) индуктория, продолжительность раздражения — 1 минута. После первого раздражения давался пятиминутный отдых. Методика изучения фагоцитоза была такова же, как в предыдущем нашем сообщении.

Полученные результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Влияние вещества, выделяющегося при раздражении блуждающих нервов, на фагоцитоз палочек Friedmann

№№ опытов	Дата опытов	Количество микробов, поглощенных 100 лейкоцитами до раздражения	Изменение силы фагоцитоза в % по отношению к фагоцитозу до раздражения		
			во время первого раздражения	после отдыха	во время второго раздражения
	1939				
91	8 IV	123	—48	—8	—27
92	17 VI	85	—54	—	—
93	19 VI	49	—47	—33	—
94	20 VI	33	—97	—61	—
95	21 VI	77	—34	+74	+8
96	3 VII	69	—49	+49	—75
97	3 VII	77	—68	—	—45
Среднее			—57	+4	—35
К.			7.0	0.2	1.9

Примечание. Знаком плюс в таблицах обозначено повышение силы фагоцитоза, знаком минус — понижение ее.

Во всех без исключения случаях перфузат, собранный во время первого раздражения блуждающих нервов, вызывал уменьшение фагоцитоза. После пятиминутного отдыха угнетающее действие перфузата на фагоцитоз значительно снижалось и снова возрастало после второго раздражения. Лишь в опыте № 95 после второго раздражения сила фагоцитоза была несколько выше, чем до раздражения. Однако в этом случае сила фагоцитоза снизилась по сравнению с той, какой она была при применении перфузата, взятого после отдыха. В опытах № 93 и 94 сила раздражения была выше, чем в остальных опытах (р. к. = 5 см); как видно, пятиминутный перерыв оказался недостаточным для того, чтобы ликвидировать последствие возбуждения парасимпатических нервов.

Достоверность полученных после первого раздражения результатов подтверждается и при сравнении средних величин. Полученная по формуле достоверности разницы цифра „7“ указывает на несомненную реальность угнетающего фагоцитоз эффекта. То же подтверждается тем, что отрицательное колебание силы фагоцитоза значительно превосходит возможную ошибку наблюдения. Менее достоверный эффект от второго раздражения, повидимому, объясняется небольшим количеством опытов этого рода. Однако и здесь все же ясно видно угнетающее действие перфузата.

Таблица 2

Влияние ацетилахолина на фагоцитоз палочек Friedmann

№№ опытов	Дата опытов	Количество микробов, поглощенное 100 лейкоцитами в рингеровском растворе	Изменение силы фагоцитоза в % в растворах ацетилахолина в концентрации:		
			1:10 ⁵	1:10 ⁶	1:10 ⁷
	1940				
80	15 III	152	-78	-47	-72
81	15 III	194	-90	-78	-90
82	15 III	71	-63	-14	-68
83	15 III	99	-56	-65	+11
84	15 III	128	+14	+37	-20
85	15 III	82	-52	—	-39
86	15 III	85	-55	-72	-55
87	15 III	57	-72	-60	-60
88	25 III	38	-88	-91	—
Среднее			-60	-49	-49
К.			5.8	3.3	4.3

Таблица 3

Влияние адреналина на фагоцитоз ¹

№№ опытов	Дата опытов	Количество микробов, поглощенное 200 лейкоцитами в рингеровском растворе	Изменение силы фагоцитоза в % в растворах адреналина в концентрации:				
			1:10 ⁶	1:10 ⁷	1:10 ⁸	1:10 ⁹	1:10 ¹⁰
	1939						
125	17 IX	258	-34	+34	+145	+90	—
126	18 IX	294	—	+5	+20	—	—
127	3 XII	149	-29	+86	+47	+21	—
128	10 XII	203	-37	+30	+39	—	—
129	24 XII	223	-45	-21	+6	-26	-30
130	31 XII	241	-41	-47	+6	-17	-32
	1940						
131	28 I	180	-45	-12	+68	+26	+9
132	4 II	296	-62	-40	-5	-28	-5
133	11 II	200	-65	-48	+31	+59	+26
134	11 II	61	-55	+2	+143	—	+135
135	21 II	70	-33	—	+11	+3	—
136	21 II	97	—	-86	-50	+41	-32
137	23 II	75	-81	—	+8	-20	-29
138	10 III	344	-13	11	+4	-3	+3
Среднее			-45	-9	+34	+13	+5
К.			8.6	0.7	2.4	1.1	0.3

¹ Опыты произведены С. М. Титовой.

Таким образом, результаты опытов, приведенные в табл. 1, показывают, что вещества, выделяемые при раздражении парасимпатических нервов, оказывают резко угнетающее действие на фагоцитарную способность лейкоцитов.

Влияние ацетилхолина и адреналина на фагоцитарную способность лейкоцитов

Так как мы предположили, что стимулирующее фагоцитоз действие перфузата, полученного во время раздражения симпатических нервов, связано с выделением симпатина, а угнетающее действие при раздражении блуждающих нервов — с действием вагусного вещества, то, естественно, мы далее решили провести опыты с изучением непосредственного действия этих веществ, полученных химическим путем. Как известно, в настоящее время установлена полная идентичность между вагусным веществом и ацетилхолином. Вопрос же о химической природе симпатина до сих пор остается спорным. Часть исследователей и в том числе Васц (1933), Loewi (1936) считают симпатин идентичным адреналину. По мнению Cannon (1935), целый ряд особенностей в физиологическом действии отличает симпатин от адреналина. Однако школой Cannon не отрицается близость структур симпатина и адреналина. Поэтому мы решили исследовать действие также и последнего препарата.

Нами был проведен ряд опытов для того, чтобы установить, как действуют на фагоцитоз растворы ацетилхолина и адреналина в разной концентрации. Для этой цели вместо перфузионной жидкости к лейкоцитам и микробам добавлялись растворы ацетилхолина в разведении $1:10^5$, $1:10^6$, $1:10^7$ и более или же адреналина (кристаллический препарат фирмы Kahlbaum) в разведении $1:10^6$, $1:10^7$, $1:10^8$, $1:10^9$ и $1:10^{10}$. Ацетилхолин и адреналин растворялись в рингеровском растворе. Результаты опытов как с ацетилхолином, так и с адреналином учитывались, как обычно. Количество микробов, захваченное 100 (в опытах с ацетилхолином) и 200 (в опытах с адреналином) лейкоцитами в контрольной пробирке, в которую вместо раствора ацетилхолина или адреналина прибавлялся рингеровский раствор, принималось за 100 (табл. 2 и 3, графа 3). Отклонения в силе фагоцитоза, происходившие в других пробирках, в которые прибавлялись в разных концентрациях ацетилхолин или адреналин, выражались в процентах по отношению к фагоцитозу в контрольной пробирке.

Как видно из табл. 2, растворы ацетилхолина действуют на фагоцитоз совершенно так же, как и выделяющийся при раздражении блуждающих нервов медиатор. Действие это выражено в большинстве опытов уже при прибавлении раствора ацетилхолина $1:10^7$, так как при смешивании со взвесью микробов и лейкоцитов раствор еще разбавлялся в 3 раза, то, следовательно, действующим являлся раствор $1:3 \cdot 10^7$. Более слабые концентрации ацетилхолина не дали ясно выраженного эффекта.

Что касается растворов адреналина, то сильные концентрации его ($1:10^6$, $1:10^7$) оказывали явно угнетающее действие на фагоцитоз, концентрации же более слабые ($1:10^8$ и $1:10^9$), как правило, вызывали повышение силы фагоцитоза (табл. 3). Эти изменения можно было наблюдать в большинстве опытов, причем колебания силы фагоцитоза во многих из них превышали возможную ошибку отдельного наблюдения.

Правда, показатель достоверности разницы, полученный для средних величин, при возбуждающих концентрациях адреналина невелик

Таблица 4

Влияние адреналина на фагоцитоз в целом организме

№№ опытов	Дата опытов	Лягушки нормальные			№№ опытов	Дата опытов	Лягушки без селезенки		
		количество дрожжевых клеток, поглощенное 200 лейкоцитами до введения адреналина	изменение силы фагоцитоза в % после введения адреналина				количество дрожжевых клеток, поглощенное 200 лейкоцитами до введения адреналина	изменение силы фагоцитоза в % после введения адреналина	
			через 10 минут	через 30 минут				через 10 минут	через 30 минут
	1944					1944			
139	28 VII	693	+12	+20	140	4 VIII	72	+61	+11
140	28 VII	785	+25	+76	150	4 VIII	342	+37	+4
141	28 VII	944	+31	—4	151	4 VIII	156	+168	+48
142	28 VII	348	+60	+26	153	4 VIII	448	+22	+23
143	28 VII	425	+23	+56	154	4 VIII	54	+52	+94
144	23 VII	357	+85	+41	155	4 VIII	195	+49	—
145	31 VII	358	+69	—27	156	7 VIII	60	+101	—12
146	31 VII	386	+66	+59	157	7 VIII	583	—2	+7
147	31 VII	233	+42	+73	158	7 VIII	432	+27	+42
148	31 VII	343	+29	—4	159	7 VIII	306	+9	+119
Среднее			+44	+32	Среднее			+52	+37
К.			5.8	2.9	К.			3.2	2.5

Таблица 5

Влияние пилокарпина на фагоцитоз в целом организме

№№ опытов	Дата опытов	Лягушки нормальные			№№ опытов	Дата опытов	Лягушки без селезенки		
		количество дрожжевых клеток, поглощенное 200 лейкоцитами до введения пилокарпина	изменение силы фагоцитоза в % после введения пилокарпина				количество дрожжевых клеток, поглощенное 200 лейкоцитами до введения пилокарпина	изменение силы фагоцитоза в % после введения пилокарпина	
			через 10 минут	через 30 минут				через 10 минут	через 30 минут
	1944					1944			
160	7 VIII	499	—44	—77	168	18 VIII	225	—65	—54
161	7 VIII	499	—40	—19	169	18 VIII	343	—56	—83
162	14 VIII	1218	—44	—69	170	18 VIII	244	—26	—40
163	14 VIII	661	—57	—46	171	18 VIII	138	—53	—50
164	14 VIII	426	—76	—	172	18 VIII	152	—63	—3
165	14 VIII	419	—2	—49	173	21 VIII	148	—21	—36
166	14 VIII	442	—20	—45	174	21 VIII	106	0	—12
167	14 VIII	354	—16	—3	175	21 VIII	316	—57	—56
					176	21 VIII	170	—40	—31
					177	21 VIII	167	—27	—64
Среднее			—37	—44	Среднее			—41	—43
К.			4.3	4.4	К.			6.0	5.6

(ниже 3), однако, как видно из табл. 3, чувствительность к адреналину лейкоцитов различных лягушек весьма разнообразна, и повышение силы фагоцитоза наступает в одних случаях уже при концентрации адреналина $1:10^7$ (оп. № 125), в других случаях лишь при концентрации $1:10^9$ (оп. № 136). Это обуславливает разбросанность цифр, характеризующих усиление фагоцитоза, по разным столбцам, вследствие чего показатель достоверности оказывается сниженным.

Факт прямо противоположного физиологического действия адреналина при различных концентрациях не является сам по себе исключительным. Как известно, подобное действие его отмечено по отношению к кровеносным сосудам, к сердцу и к другим органам. Некоторыми авторами оно объясняется амфотропным действием адреналина на окончания вегетативных нервов. В нашем случае подобной точки приложения адреналина нет, и поэтому такое объяснение неприменимо. Мы считаем, что в наших опытах отмеченный эффект может быть объяснен лишь двухфазностью действия адреналина.

Влияние адреналина и пилокарпина на фагоцитоз в целом организме

Опыты по изучению влияния вегетативных ядов на фагоцитарную способность лейкоцитов были проведены на кроликах Belák и Goreczky (1936). Наблюдавшееся в этих опытах увеличение силы фагоцитоза при действии симпатомиметических веществ, по Ludany и Goreczky (1936), объясняется увеличением титра опсонинов периферической крови за счет выбрасывания богатой опсонинами крови из депо селезенки. Обратный эффект после введения пилокарпина при этом остается ими не объясненным. Поскольку эти факты имеют близкое отношение к нашим данным, мы решили их воспроизвести и, кроме того, выяснить в прямых опытах значение селезенки для изменения фагоцитарной способности лейкоцитов крови. В качестве объекта для опытов нам служили лягушки. Кровь для исследования бралась из v. abdominalis (после небольшого разреза кожи живота), до введения вегетативного яда и через 10 и 30 минут после введения его под кожу в спинной лимфатический мешок. В качестве симпатикотропного яда нами употреблялся адреналин в дозе 0.1γ и в качестве парасимпатикотропного — пилокарпин в дозе 1γ . Материалом для фагоцитоза в этих опытах служили дрожжи. Подсчитывалось 200 лейкоцитов в каждой мазке.

Результаты наших опытов (табл. 4 и 5) в общем подтверждают отмеченное в работе Belák и Goreczky повышающее фагоцитоз действие симпатикотропных ядов и понижающее — парасимпатикотропных.

Для того, чтобы установить участие в этом эффекте селезенки, мы провели вторую серию тождественных опытов с адреналином и пилокарпином на лягушках, у которых предварительно (за 2 часа до опыта с фагоцитозом) удаляли селезенку. Через разрез в боковой стенке живота у лягушки извлекалась селезенка, производилась перевязка подходящих к ней сосудов, селезенка полностью экстирпировалась и на разрез кожи и мышц накладывались швы.

Как видно из табл. 4 и 5, удаление селезенки не меняет характера действия вегетативных ядов на фагоцитоз.

В опытах с адреналином на лягушках, лишенных селезенки, повышающее фагоцитоз действие в среднем оказалось даже более сильным, чем у нормальных лягушек. Последнее, вероятно, объясняется тем, что для опытов с предварительным удалением селезенки были взяты свежие, только что выловленные лягушки, тогда как в первой

серии опытов с адреналином лягушки находились в течение 3—4 недель до опытов в лаборатории и были несколько истощены.

Показатель достоверности разницы средних для действия адреналина через 10 минут после введения и пилокарпина через 10 и 30 минут выше 3 и указывает на достоверность разницы. Меньший показатель достоверности для влияния адреналина через 30 минут после введения очевидно связан с разрушением этого вещества и ослаблением вследствие этого его действия на лейкоциты.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Приведенные данные подтверждают, таким образом, первоначальные наши предположения о том, что продукты, выделяемые при возбуждении вегетативной нервной системы, влияют на фагоцитарную функцию лейкоцитов. Адреналин в больших разведениях действует подобно симпатину. В более сильных концентрациях действие адреналина извращается.

С другой стороны, ацетилхолин действует так же, как и продукт возбуждения парасимпатических нервов.

Высокая и специфическая чувствительность фагоцитов к продуктам выделения вегетативной нервной системы едва ли случайна. Отсюда следует, что нервная система не только косвенно, через посредство других органов, может влиять на свободные клетки крови, но и осуществлять контроль над ними непосредственно, выделяя медиаторы в кровеносное русло.

В случае ацетилхолина это действие, вероятно, непродолжительно, так как он быстро разрушается в крови. Возможно, что оно осуществляется лишь при достаточном накоплении ваготропных веществ в организме (временная или постоянная ваготония). Наоборот, действие симпатина более длительно и может вызвать повышение фагоцитарной силы на более продолжительное время.

Обнаруженное нами действие медиаторов на фагоцитоз очевидно имеет мало общего с действием антител типа „нормальных“ опсоинов (вопрос о специфических опсоинах отпадает сам собой, так как действие медиаторов, как показано в изложенных выше опытах, не специфично). По тем данным, которые мы имеем о химической природе опсоинов [веществ, тесно связанных с глобулиновой фракцией крови, недиаболизирующих, весьма чувствительных к повышению температуры и изменению pH (Hektoen и Ruediger, 1905; Hoguchi, Simon и др., 1908)] возможно судить, что они вряд ли могут быть отождествлены с адреналином или симпатином. Мало вероятным представляется также присутствие подобных тел в опытах с отмытыми лейкоцитами и перфузатами, которые имеют лишь следы белка, не обнаруживаемые обычными химическими реакциями.

В свете изложенного можно считать, что обнаруженное Belák с сотрудниками влияние вегетативных ядов на фагоцитарную силу лейкоцитов повидимому зависит не от изменения количества опсоинов крови, а от прямого действия выделяющихся при этом медиаторов на лейкоциты. Тем менее можно свести это явление на опорожнение селезеночного депо. Приведенные нами выше опыты вполне исключают это предположение. Нам думается, что и сама по себе высокая фагоцитарная активность лейкоцитов селезенки зависит от присутствия в селезеночной крови значительного количества симпатина. Это предположение мы основываем на данных работы Vacq и Fredericq (1935), нашедших, что при электрическом раздражении нервов селезенки можно обнаружить выделение весьма значительных количеств симпатина в кровь.

Подводя итоги, мы должны отметить, что биологическое значение найденных нами фактов целиком укладывается в концепцию Каннон о значении симпатической нервной системы в актах самозащиты организма или при нападении на врага. В самом деле, наряду с повышением мышечной силы, увеличением сахара и пр., для животного в этих случаях далеко небесполезным является подготовить заранее свой защитный аппарат к возможным повреждениям целостности тканей, так как при защите и при нападении животное часто получает различные ранения, течение которых очевидно будет значительно более легким в случае, если защитные клетки организма, в виде фагоцитов, будут к ним подготовлены заблаговременно.

ВЫВОДЫ

1. Опыты с перфузатом, полученным из сердца лягушки, во время раздражения блуждающего нерва показывают, что он оказывает угнетающее действие на фагоцитоз, т. е. действует противоположно симпатину.

2. Адреналин в разведениях $1:10^8$ — $1:10^9$ действует так же, как и продукты возбуждения симпатических нервов, усиливая фагоцитарную способность лейкоцитов. Более сильные концентрации адреналина ($1:10^6$) вызывают, наоборот, угнетение фагоцитоза.

3. Ацетилхолин в разведении $1:10^7$ и более сильных концентрациях угнетает фагоцитарную способность лейкоцитов, т. е. действует так же, как и продукты раздражения блуждающего нерва.

4. При подкожном введении 0.1γ адреналина лягушкам фагоцитарная сила лейкоцитов в организме значительно увеличивается, в то время как при введении 1γ пилокарпина она ослабляется.

5. Предварительное удаление селезенки у лягушек не изменяет действия адреналина и пилокарпина на фагоцитоз.

6. На основании найденных фактов предполагается, что медиаторы вегетативной нервной системы (симпатин и ацетилхолин), выделяясь в кровь, осуществляют контроль нервной системы над деятельностью лейкоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

- Голодец Г. Г. и Н. В. Пучков. В этом номере Физиологического журнала СССР. Bacq L., Arch. intern. de Physiol., 36, 167, 1933.
 Bacq L. et H. Fredericq, Arch. intern. de Physiol., 47, 334, 1935.
 Belák S. u. L. Goreczky, Zschr. f. Immunitätsforsch., 87, 365, 1936.
 Cannon W., Summaries of Comm. XV Intern. Physiol. Congr., 53, 1935.
 Hektoen L. u. S. F. Ruediger, J. Inf. Diseases, 2, 128, 1905.
 Höguchi. Цит. по Уэллс. Химия иммунитета. Русск. пер., 1929.
 Loewi O., Pflüg. Arch., 237, 504, 1936.
 Ludany L. u. L. Goreczky, Ber. ü. d. ges. Physiol. u. Pharm., 94, 661, 1936.
 Simon Ch., R. V. Lamar a. W. N. Bispam, J. Exper. med., 8, 651, 1908.

К ВОПРОСУ О НАЗВАНИИ ГОРМОНОВ ЖЕЛЕЗИСТОЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА¹

А. А. Войткевич

Кафедра общей биологии Казахского медицинского института им. В. М. Молотова,
Алма-ата

Поступило 17 I 1946

В железистой (передней) доле гипофиза образуются гормональные вещества, обладающие специфическим действием на физиологические и морфогенные процессы. Гормоны гипофиза действуют на субстрат формообразования непосредственно или косвенно. Косвенное действие осуществляется через другие эндокринные органы путем их активации.

В микроскопическом строении железистой доли гипофиза описаны два типа секреторных клеток; базофилы и эозинофилы, соответственно образующие две группы гормональных веществ. Одни гормоны оказывают стимулирующее влияние на процессы роста, другие, активируя железы-мишени (target organs), оказывают положительное действие на другую сторону всякого процесса развития — на дифференцировку. Вторая группа гормонов, или, как иногда полагают, одно активное начало, вырабатывается в базофильных клетках железистой доли гипофиза. Эти гормоны получили название „тропных“ гормонов. Wiesner и Crew (1931) впервые применили термин „тропный“ к гормону гипофиза, активирующему половые железы. Позже Collip (1933) и другие стали употреблять термины: „тиреотропный“, „адреналотропный“, „панкреотропный“, „кортикотропный“ и т. д.

Такая терминология оказалась в полном несоответствии с тем содержанием, на охват которого она претендовала. Эта терминология является примером неудачного применения греческого корня немецкими химиками и биологами и примером некритического переноса иностранного термина в английскую, а затем и в русскую биологическую литературу. В последнее время появились статьи, авторы которых рекомендуют отказаться от упомянутой терминологии как неудачной и извращающей сущность связанных с ней явлений (Burn, 1937; Parkes, 1938; Corner, 1943). Evans (1939), Van Dyke и др. (1943), Long и др. (1946), Smelser (1944) и ряд крупнейших эндокринологов уже в последние годы не употребляют этих терминов в своих работах.

В чем заключается неправильность упомянутой терминологии? Какие термины могли бы быть предложены вместо старых? Греческий глагол „trepein“ обозначает физическое движение, связанное с изменением направления. Его буквальный перевод — „вращать“, „осуществлять движение, связанное с вращением“. Хорошо известны случаи удачного употребления этого греческого корня в биологической литературе. Среди

¹ Печатается в дискуссионном порядке.

многообразие в проявлении раздражимости у разных организмов одна группа реакций получила название „тропизмов“. Под „тропизмом“ понимают двигательную реакцию у прикрепленных организмов, в ответ на внешнее воздействие. Название каждого тропизма определяется характером источника раздражения, а не реагирующим организмом. Мы говорим о положительном фототропизме листьев и стебля растения, подчеркивая физическое движение этих частей к источнику раздражения, но никто не назвал это явление „фитотропизмом“.

Использование того же греческого корня для создания терминов, имеющих назначение объяснить свойства гормонов железистой доли гипофиза, оказалось явно неудачным. Под термином „тиреотропный“ понимают гормональное начало, образующееся в базофильных клетках железистой доли гипофиза и обладающее положительным действием на щитовидную железу. Под влиянием гормона гипофиза происходит возбуждение щитовидной железы, которая обнаруживает в микроскопическом строении, размерах и функции все признаки усиления секреторного процесса. В данном случае щитовидная железа реагирует на гормон гипофиза. Логика подсказывает, что реакция щитовидной железы в этом случае должна быть названа не „тиреотропной“, а „питуитаротропной“. Питуитаротропную реакцию обнаруживают гонады, надпочечники и ряд других желез. Термин „питуитаротропный“ логически был бы более удачен, чем термины, применявшиеся до сих пор, но и он все же не отражает полностью сущности явления, которое включается в его содержание.

Мы не настаиваем на введении термина „питуитаротропный“ взамен старых терминов; этим мы хотим лишь показать насколько они неудачны. В защиту сохранения старой терминологии может быть выдвинуто единственное положение, что к этим терминам уже привыкли. Конечно, такой аргумент не может рассматриваться как достаточно убедительный.

Что же может быть предложено взамен неправильной терминологии? Гормональное начало, образующееся в базофилах гипофиза, вызывает положительную реакцию со стороны той или иной железы. Гормон гипофиза активизирует железу — стимулирует ее функцию. Гормон гипофиза может быть назван „активатором“ или „стимулятором“. Правильнее говорить об активизирующем действии, так как гормон гипофиза не только стимулирует (усиливает) имеющуюся функцию железы, но и активизирует железу к функции в том случае, если железа еще недостаточно дифференцирована. В сочетании с названием железы, на которую оказывает положительное влияние гормон гипофиза, может быть дано название конкретного гормона: „тиреоактиватор“ (стимулятор), „гонадоактиватор“ (стимулятор) и т. д., а действие гормонов гипофиза: „тиреоактивирующее“, „гонадоактивирующее“, „адреналоактивирующее“ и т. д. Предложенный М. Завадовским (1946) термин „гормонотворная функция железы“ касается другой стороны рассматриваемого вопроса. Каждая железа внутренней секреции обладает гормонотворной или, как нам кажется, лучше сказать, гормонообразующей функцией. Это не относится к терминологии специфических начал, синтезирующихся в процессе гормонообразующей функции в железистой доле гипофиза.

Физиологи, занимающиеся изучением функции нервной системы, не могли подобрать всеобъемлющего термина для обозначения способности нервной системы оказывать на иннервируемый орган особое трофическое влияние. Природа этого трофического влияния нервной системы, как и механизм действия гормонов гипофиза на железы внутренней секреции еще недостаточно выяснены. Однако термин „трофиче-

ский" получил всеобщее признание, — содержание, вкладываемое в это понятие не вызывает дискуссии.

Греческий глагол „*trophēin*“ обозначает „питать“, „кормить“, „воспитывать“ (*trophé* — питание). При наличии контакта с нервной системой иннервируемый орган обнаруживает определенный тонус жизнедеятельности. Через нервные окончания на этот орган оказывается трофическое влияние. Это не означает, что по нервным волокнам в орган передаются именно питательные вещества. Peters (1935), Scharer (1938, 1940), Зимкина (1944) описали явления нейросекретции или нейрокринии, показав, что нервные клетки некоторых отделов головного и спинного мозга продуцируют особые вещества. В настоящее время считается доказанной гуморальная передача импульса возбуждения с нервного волокна в иннервируемый орган. Фазы секреторного процесса в нервных клетках морфологически детально описаны; изучаются и химические свойства нейросекретов. Следовательно, есть основания говорить о поступлении активных веществ из нервных клеток в иннервируемый орган, т. е. о трофическом действии нервной системы почти в буквальном смысле этого слова.

В свете изложенного следует говорить и о трофном действии гормонов гипофиза на эндокринные органы. Parkes (1933) настаивает на применении терминов „гонадотрофный“, „тиреотрофный“, „адреналотрофный“ и т. д. Ряд крупнейших современных эндокринологов также придерживаются такой терминологии. Corner (1943) убедительно показывает, что имеются достаточные основания для введения в эндокринологическую литературу термина „трофный“. Он анализирует дискуссию и постановления III Интернационального конгресса по стандартизации гормонов, отмечая, что хотя и не было достигнуто согласия относительно единой терминологии в отношении гормонов гипофиза, но было признано возможным применение термина „трофный“ с приставкой названия соответствующей железы. В этом случае гормоны гипофиза должны называться: „гонадотрофин“, „тиротрофин“, „кортикотрофин“ и т. д. Corner, отмечая, что Конференция признала термин „трофный“ приемлемым, в то же время подчеркивает, что не каждый автор пожелает скоро расстаться с неправильной старой терминологией.

Применение новой терминологии в отношении гормонов железистой доли гипофиза не внесет путаницы с установившимся уже понятием о трофическом действии нервной системы. Мы полагаем, что понятие о трофном действии гормонов гипофиза наилучшим образом отражает сущность процесса, на котором покоится взаимодействие компонентов эндокринной системы. Трофное действие гормона и трофическое действие нерва представляют повидимому явления, отражающие сходство интимного механизма, лежащего в основе нейроэндокринной регуляции

ЛИТЕРАТУРА

- Завадовский М. М., Бюлл. экспер. биол. и мед., 27, 3, 1946.
Зимкина А. М., Журн. общ. биол., 5, 5, 1944.
Burn, J. H. Biological Standartization, London, 1937.
Evans H. M., Ann. Rev. Physiol., 7, 577, 1939.
Collip J. B., Endocrinol., 25, 318, 1939.
Corner G. W., Endocrinol., 33, 405, 1943.
Long C. N. H., G. Sayers, A. Sayers, Tsan-Ying-Liang, Endocrinol., 38, 1, 1946.
Parkes A. S., Nature, 147, 36, 1938.
Peters G., Zschr. Neur., 154, 331, 1935.

Smelser G. K., *Endocrinol.*, 34, 39, 1944.

Scharrer E., *Anat. Rec.*, 70, 101, 1938.

Scharrer E. a. B. Scharrer, *Res. Publ. Ass. nerv. ment.*, 20, 170, 1940.

Van-Dyke H. B., Bacon F. Chow, Vicent du Vigne, H. L. George,
W. Irving, C. N. H. Lond, Th. Shedlovsky a. A. White, *Ann. New York
Acad. Sci.*, 43, 253, 1943.

Wiasner B. P. a. F. A. S. Grew, *Proc. Roy. Soc. Edinb.*, 50, 79, 1931.

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Э. А. Асратян. Кора большого мозга и приспособительные явления в поврежденном организме. Сообщение IV. Опыты с деафферентацией конечностей	3
А. И. Карамян. Кора больших полушарий головного мозга и вегетативные функции организма	11
Г. И. Мильштейн. Временные дифференцировочные пороги при электрическом раздражении зрительного анализатора	19
А. М. Алексанян. О некоторых методах изучения эволюции функций в онтогенезе	27
П. П. Гончаров. Об изменении функции слюнных желез при рефлексак с кишечника	33
О. А. Михалева. Сосудодвигательные реакции при гипертермии организма	41
В. Д. Розанова. Особенности реакции сердечно-сосудистой и дыхательной систем при остро хлоралгидратной интоксикации в различные возрастные периоды	49
И. А. Аршавский. О механизме перехода дыхательных движений от внутриутробных к внеутробным	61
В. Н. Борсук, Н. А. Вержбинская, Е. М. Крепс, Н. И. Михельсон и В. В. Стрельцов. О переоценке некоторых физиологических фактов. (К вопросу о влиянии симпатического нерва на химические процессы в скелетной мышце)	71
С. М. Верещагин. Способность к развитию тонусоподобных сокращений в различных мышцах лягушки	73
С. М. Верещагин. Влияние различных фармакологических агентов на тонусоподобные сокращения мышц лягушки	81
А. А. Оганисян. Тетанизированное одиночное сокращение как показатель функционального состояния нервно-мышечного аппарата в онтогенезе	87
Н. Н. Яковлев. К вопросу об эволюционном объяснении инсулиновой регуляции углеводного обмена в мышцах	95
А. Э. Шарпенак. Метод определения питательной ценности белков для человека	103
М. Л. Беленький. Анализ действия цианидов на дыхание лягушки. (К вопросу о роли каротидных телец лягушки)	113
Н. А. Губарева и И. А. Лерман. О происхождении гипергликемии при действии больших доз хлоралгидрата	119
Г. С. Гвишиани. К вопросу о проходимости гематоэнцефалического барьера для ацетилхолина	123
Н. В. Лазарев, Е. И. Люблина и Р. Я. Мадорская. О наркотическом действии ксенона	131
Г. Г. Голодец и Н. В. Пучков. О влиянии медиаторов на фагоцитарную деятельность лейкоцитов. Сообщение I	135
Г. Г. Голодец и Н. В. Пучков. О влиянии медиаторов на фагоцитарную деятельность лейкоцитов. Сообщение II	143
А. А. Войткевич. К вопросу о названии гормонов железистой доли гипофиза.	151

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

В журнале помещаются оригинальные исследования советских физиологов, биохимиков и фармакологов.

В журнале печатаются только статьи, еще нигде не опубликованные. Печатаемые в журнале статьи не могут быть одновременно помещаемы в других советских и иностранных журналах.

Редакция просит авторов в отношении посылаемых в Редакцию работ строго придерживаться перечисляемых ниже правил:

1. Рукопись должна быть визирована ответственным научным руководителем учреждения или лаборатории, где выполнялась работа.

2. К рукописи должно быть приложено официальное разрешение учреждения, где выполнялась работа, на опубликование статьи.

3. Название учреждения и город, где выполнялась работа, должны быть указаны в заголовке статьи после фамилии автора.

4. Если работа выполнена несколькими авторами, фамилии их под заголовком статьи печатаются в порядке алфавита.

5. Размер рукописи не должен превышать 0.5 авторского листа (11 машинописных страниц). Рукописи большего размера могут присылаться только после предварительного согласования с Редакцией.

6. К каждой рукописи должен быть приложен — при наличии ссылок на литературу — список литературы.

Список литературы помещается в конце статьи и должен включать только тех авторов, имена которых упоминаются в тексте статьи. В список включаются в алфавитном порядке сначала русские авторы, а затем иностранные. После названия журнала или книги указываются: том, страница, год, например: Физиолог. журн., 19, 137, 1935; номер тома выделяется подчеркиванием; при указании иностранных журналов следует придерживаться их международной транскрипции.

7. 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 должны присылаться обязательно в двух экземплярах.

8. Рукописи должны быть четко отпечатаны на машинке на одной стороне листа и направляться в Редакцию в двух экземплярах, из коих один должен быть первым машинописным экземпляром. Фамилии иностранных авторов в тексте статей должны даваться в оригинальной транскрипции и вписываться совершенно разборчиво (на машинке, или от руки, четко, печатными буквами), с указанием в скобках года выхода работы. Фамилии русских авторов, статьи которых напечатаны в иностранных журналах, даются также в их иностранной транскрипции (в скобках).

Рукопись, присланная без соблюдения указанных правил, Редакцией не принимается и возвращается автору.

Редакция оставляет за собой право по мере надобности сокращать статьи.

В случае невозможности помещения статьи в Физиологическом журнале один из двух экземпляров рукописи может быть возвращен автору.

Редакция просит авторов в конце статей указывать свой адрес и имя и отчество полностью.

Рукописи следует направлять по адресу: Ленинград, В. О., Таможенный пер., д. 2, Издательство Академии Наук СССР, Редакция Физиологического журнала. Тел. 76—13.

Редакция